

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tysabri 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg natalizumabu.

Po naředění (viz bod 6.6) obsahuje infuzní roztok přibližně 2,6 mg natalizumabu v jednom ml.

Natalizumab je rekombinantní humanizovaná protilátka proti- α 4-integrinu produkovaná linií myších buněk na základě technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,3 mmol (neboli 52 mg) sodíku (další informace viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Bezbarvý, čirý až slabě opalizující roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tysabri je indikován v monoterapii jako onemocnění modifikující léčba u dospělých s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) u následujících skupin pacientů:

- Pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a adekvátnímu léčebnému cyklu s alespoň jednou onemocnění modifikující léčbou (*disease modifying therapy*, DMT) (výjimky a informace o vymývacích obdobích (wash-out periodách) jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1).
- nebo
- Pacienti s rychle se vyvíjející těžkou RRRS, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliniem zkontrastněnými ložisky na magnetické rezonanci (MR) mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozím nedávno provedeným MR.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat a nepřetržitě sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění na pracovištích se snadným přístupem k MR.

Pacienti, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem, musí obdržet kartu pacienta a musí být informováni o rizicích tohoto léčivého přípravku (viz také Příbalová informace). Po 2 letech léčby musí být pacienti znovu informováni o rizicích, především o zvýšeném riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a spolu se svými pečovateli musí být poučeni o časných příznacích PML.

K dispozici musí být prostředky ke zvládnutí hypersenzitivních reakcí a přístup k MR.

Někteří pacienti mohli být vystaveni působení imunosupresivních léčivých přípravků (např. mitoxantron, cyklofosamid, azathioprin). Tyto léčivé přípravky mohou způsobit prodlouženou

imunosupresi i poté, co bylo podávání zastaveno. Proto musí lékař před zahájením léčby potvrdit, že tito pacienti nemají narušenou imunitu (viz bod 4.4).

Dávkování

Přípravek Tysabri 300 mg se podává intravenózní infuzí jednou za 4 týdny.

U pacientů, kteří za 6 měsíců nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti natalizumabu po 2 letech léčby byly získány na základě kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií. Po 2 letech je o pokračování v léčbě možné uvažovat pouze po přehodnocení potenciálního prospěchu a rizika. Pacienti musí být znovu informováni o rizikových faktorech PML, jako je trvání léčby, užívání imunosupresivních léčiv před podáváním tohoto léčivého přípravku a přítomnost protilátek proti JC viru (virus Johna Cunninghama) (viz bod 4.4).

Opětovné podávání

Účinnost opětovného podávání nebyla stanovena (údaje o bezpečnosti viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podávání tohoto léčivého přípravku pacientům starším 65 let se vzhledem k chybějícím údajům u této populace nedoporučuje.

Porucha funkce jater a ledvin

Studie vlivu poruch funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny.

Mechanismus eliminace a výsledky populační farmakokinetiky naznačují, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin by úprava dávky nebyla nezbytná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k intravenóznímu podání.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden (v bodě 6.6).

Po naředění (viz bod 6.6) je infuze podávána přibližně jednu hodinu, přičemž je u pacientů během infuze a 1 hodinu po dokončení infuze nutno sledovat výskyt příznaků hypersenzitivních reakcí.

Po prvních 12 intravenózních dávkách přípravku Tysabri je pacienty třeba v průběhu infuze dále sledovat. Pokud se u pacientů neobjeví žádné infuzní reakce, lze dle klinického úsudku dobu sledování po podání dávky zkrátit nebo vynechat.

U pacientů, u nichž je léčba natalizumabem znovu zahájena po ≥ 6 měsících, je nutno v průběhu podání infuze a 1 hodinu po dokončení infuze sledovat známky a příznaky hypersenzitivních reakcí po dobu prvních 12 intravenózních infuzí po opětovném zahájení léčby.

Přípravek Tysabri 300 mg koncentrát pro infuzní roztok se nesmí podávat injekčně jako bolus.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí včetně pacientů s narušenou imunitou (včetně pacientů podstupujících imunosupresivní terapie nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi (viz body 4.4 a 4.8)).

Kombinace s jinými DMT.

Známa aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem kůže.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Použití tohoto léčivého přípravku bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekcí vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku PML musí odborný lékař spolu s pacientem individuálně posoudit výhody a rizika léčby. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými pečovateli poučeni o časných známkách a příznacích PML. JC virus rovněž způsobuje neuronopatii granulárních buněk (GCN), která byla hlášena u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem. Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom).

Se zvýšeným rizikem PML jsou spojeny následující rizikové faktory:

- Přítomnost protilátek proti viru JC.
- Trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky. Po 2 letech léčby mají být všichni pacienti znovu informováni o riziku PML souvisejícím s léčivým přípravkem.
- Užívání imunosupresivních léčiv před podáváním tohoto léčivého přípravku.

Pacienti s pozitivními protilátkami proti viru JC jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku PML ve srovnání s pacienty s negativním nálezem protilátek proti viru JC. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML (tj. jsou pozitivní na protilátky proti viru JC a byli léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivy), je riziko vzniku PML významně vyšší.

U pacientů léčených natalizumabem, kteří byli pozitivně testováni na protilátky proti JC viru a kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivy, souvisí úroveň protilátkové odpovědi (index) proti viru JC s úrovní rizika vzniku PML.

U pacientů testovaných pozitivně na protilátky proti viru JC prodloužený interval dávkování přípravku Tysabri (průměrný interval dávkování je přibližně 6 týdnů) naznačuje spojení s nižším rizikem PML ve srovnání se schváleným dávkováním. Pokud je interval dávkování prodloužený, je nutná opatrnost, protože účinnost prodlouženého intervalu dávkování nebyla stanovena a související poměr přínosů a rizik není v současnosti známý (viz bod 5.1, *Intravenózní podání Q6W*). Více informací naleznete v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

U pacientů, kteří se považují za vysoce rizikové, má tato léčba pokračovat pouze v případě, že její přínosy převažují nad riziky. Odhad rizika vzniku PML v různých podskupinách pacientů je uveden v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Testování protilátek proti viru JC

Testování protilátek proti viru JC poskytuje podpůrné informace pro stratifikaci rizika léčby tímto léčivým přípravkem. Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby nebo u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem, u kterých je stav protilátek neznámý. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML například z důvodu nové infekce JCV, fluktuace hladin protilátek či falešně negativního výsledku testu. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivou, se doporučuje opakované vyšetření každých 6 měsíců po dosažení 2 let léčby.

Test na protilátky proti viru JC (ELISA) se nemůže používat k diagnostice PML. Použití plazmaferézy / výměny plazmy (plasma exchange, PLEX) nebo intravenózního imunoglobulinu (IVIG) může ovlivnit výsledek interpretace testu na protilátky proti viru JC v séru. Pacienti nemají být testováni na protilátky proti viru JC do dvou týdnů po PLEX, protože protilátky byly ze séra odstraněny, ani do 6 měsíců po podání IVIG (tj. 6 měsíců = 5x poločas imunoglobulinů).

Další informace o testování protilátek proti viru JC jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Screening PML pomocí MR

Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem musí být k dispozici jako reference současné MR (obvykle ne starší jak 3 měsíce) a toto vyšetření se musí opakovaně provádět alespoň jednou za rok. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější MR vyšetření za použití zkráceného protokolu (např. každých 3 až 6 měsíců). To zahrnuje:

- pacienty, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML (tj. mají pozitivní nález protilátek proti viru JC **a** byli léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky **a** v minulosti byli léčeni imunosupresivou),

nebo

- pacienty, kteří nebyli v minulosti léčeni imunosupresivou, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky.

Ze současných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu menší nebo rovné 0,9 ($\leq 0,9$) je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5 (další informace jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě).

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost natalizumabu při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na léčbu tímto přípravkem existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na natalizumab).

PML je nutno zvážit jako diferenciální diagnóza u každého pacienta s RS léčeného přípravkem Tysabri, který vykazuje neurologické příznaky a/nebo má nové léze na mozku zjištěné pomocí MR.

Byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě MR a pozitivního nálezu JCV DNA v mozkomíšním moku.

Další informace pro lékaře týkající se zvládání rizika vzniku PML u pacientů léčených natalizumabem jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Při podezření na PML nebo JCV GCN se musí další podávání přípravku přerušit, dokud nebude PML vyloučena.

Odborný lékař má pacienta vyšetřit a určit, zda jde o příznaky svědčící pro neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo případně naznačují PML nebo JCV GCN. Existují-li jakékoliv pochybnosti, je nutno zvážit další vyšetření, včetně zobrazení MR, přednostně s kontrastní látkou (pro porovnání se vstupním MR před zahájením léčby), vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost DNA JC viru a opakovaná neurologická vyšetření, jak je popsáno v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě (viz Odborné poradenství). Jakmile lékař vyloučí PML a/nebo JCV GCN (v případě nutnosti zopakováním klinických, zobrazovacích a/nebo laboratorních vyšetření, pokud klinické podezření přetrvává), lze podávání obnovit.

Lékař musí především sledovat příznaky svědčící pro PML nebo JCV GCN, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, psychiatrické příznaky nebo cerebelární syndrom). Pacientům se rovněž má doporučit, aby o své léčbě informovali svého partnera nebo pečovatele, kteří si mohou všimnout příznaků, jež si pacient neuvědomuje.

PML byla hlášena po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem u pacientů, u nichž nebyly zjištěny nálezy, které by na onemocnění PML v době ukončení léčby upozorňovaly. Pacienti a lékaři mají po ukončení léčby přípravkem TYSABRI pokračovat ve stejném protokolu monitorování a nadále pozorně sledovat výskyt jakýchkoliv nových známek a příznaků, které mohou naznačovat PML, ještě přibližně po dobu dalších 6 měsíců.

Jestliže se u pacienta vyvine PML, musí být podávání natalizumabu trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému bylo u pacientů s narušenou imunitou s PML pozorováno zlepšení stavu.

V retrospektivní analýze u pacientů léčených natalizumabem prováděné po jeho schválení nebyl mezi pacienty, kterým byla provedena PLEX, a pacienty, kterým provedena nebyla, pozorován žádný rozdíl ve 2letém přežití od stanovení diagnózy PML. Informace o dalších aspektech léčby PML naleznete v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom)

IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených tímto léčivým přípravkem po vysazení tohoto léčivého přípravku nebo jeho eliminaci z oběhu. IRIS je považován za důsledek obnovy funkce imunitního systému u pacientů s PML, což může vést k závažným neurologickým komplikacím a může končit úmrtím. V průběhu zotavování z PML je třeba sledovat rozvoj IRIS a aplikovat vhodnou léčbu souvisejícího zánětu (viz další informace v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě).

Infekce včetně jiných oportunních infekcí

Při podávání tohoto léčivého přípravku byly hlášeny jiné oportunní infekce, zvláště u pacientů s Crohnovou nemocí, u nichž došlo k narušení imunity nebo u nichž existovala významná komorbidita. Zvýšené riziko jiných oportunních infekcí při podávání tohoto léčivého přípravku u pacientů bez těchto komorbidit nelze v současnosti vyloučit. Oportunní infekce byly rovněž zjištěny u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených tímto léčivým přípravkem v monoterapii (viz bod 4.8).

Léčba zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené viry herpes simplex a varicella zoster. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou při této léčbě zaznamenány závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy těchto infekcí (viz bod 4.8). V případě, že se u pacienta vyskytne herpetická encefalitida či meningitida, je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit a zahájit vhodnou léčbu herpetické encefalitidy či meningitidy.

Akutní retinální nekróza (*acute retinal necrosis*, ARN) je vzácná, fulminantní virová infekce sítnice způsobená zástupci ze skupiny herpesvirů (např. virem *varicella zoster*). ARN byla pozorována u pacientů, kterým byl podáván tento léčivý přípravek, a může vést ke ztrátě zraku. Pacienti s očními příznaky, jako jsou např. snížená ostrost vidění, zarudnutí a bolestivost oka, mají být odesláni na vyšetření sítnice z důvodu ARN. Jestliže je klinicky diagnostikována ARN, je u těchto pacientů nutné zvážit ukončení léčby tímto léčivým přípravkem.

Lékaři předepisující tento léčivý přípravek mají vzít na vědomí možnost, že se během léčby mohou objevit jiné oportunní infekce a měli by je zahrnout do diferenciální diagnózy infekcí, k nimž dochází u pacientů léčených natalizumabem. Při podezření na oportunní infekci je třeba podávání pozastavit do doby, dokud na základě dalších vyšetření nebude možné takovou infekci vyloučit.

Jestliže se u pacienta, kterému je tento léčivý přípravek podáván, vyvine oportunní infekce, musí být podávání tohoto léčivého přípravku trvale ukončeno.

Odborné poradenství

Všichni lékaři, kteří zamýšlejí tento léčivý přípravek předepisovat, se musí obeznámit s Informacemi pro lékaře a pokyny k léčbě.

Lékaři musí s pacientem prodiskutovat výhody a rizika léčby natalizumabem a předat mu kartu pacienta. Pacienti musí být poučeni, že v případě, že se u nich vyskytne jakákoli infekce, musí svého lékaře informovat, že jsou léčeni tímto léčivým přípravkem.

Lékaři by pacienti měli informovat o tom, že zejména v průběhu počátečních měsíců léčby je důležité podávání nepřerušovat (viz Hypersenzitivita).

Hypersenzitivita

S podáváním tohoto léčivého přípravku byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí (viz bod 4.8). K těmto reakcím obvykle došlo během infuze nebo až do 1 hodiny po dokončení infuze. Riziko hypersenzitivity bylo nejvyšší u počátečních infuzí a u pacientů opakovaně vystavených léčbě následující po počáteční krátké expozici (jedna nebo dvě infuze) a dlouhodobém období (tři měsíce nebo déle) bez léčby. Riziko hypersenzitivních reakcí by však mělo být vzato v úvahu při každé podávané infuzi.

Pacienty je třeba sledovat během infuze a až 1 hodinu od ukončení infuze (viz bod 4.8). Je třeba, aby byly k dispozici prostředky pro zvládnutí hypersenzitivních reakcí.

Při prvních příznacích hypersenzitivity se má přerušit podávání tohoto přípravku a má se zahájit vhodná léčba.

Pacienti, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, musí být trvale vyřazeni z léčby natalizumabem.

Souběžná léčba imunosupresiv

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku v kombinaci s jinými imunosupresivními a antineoplastickými terapiemi nebyla plně posouzena. Souběžné používání těchto léčivých přípravků s tímto léčivým přípravkem je kontraindikováno, protože může zvýšit riziko infekcí, včetně infekcí oportunních (viz bod 4.3).

V klinických studiích RS fáze 3 s intravenózním podáním infuze natalizumabu nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobým podáváním kortikosteroidů spojena se zvýšeným výskytem infekce. Krátkodobé podávání kortikosteroidů lze, v kombinaci s tímto léčivým přípravkem, použít.

Předchozí léčba imunosupresivními nebo imunomodulačními terapiemi

U pacientů s léčbou imunosupresivními léčivými přípravky v anamnéze existuje zvýšené riziko vzniku PML.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na tento léčivý přípravek existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na tento léčivý přípravek, viz část Screening PML pomocí MR).

U pacientů, kteří dříve užívali imunosupresiva, je třeba postupovat opatrně a poskytnout dostatek času na obnovení imunitních funkcí. Lékaři musí vyhodnotit každý jednotlivý případ a rozhodnout, zda před zahájením léčby existuje nějaký důkaz o narušení imunity (viz bod 4.3).

Při převádění pacientů z jiné DMT na tento léčivý přípravek je nutné zohlednit poločas a mechanismus účinku této další terapie, aby se předešlo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktivace onemocnění. Před zahájením léčby se doporučuje vyšetřit úplný krevní obraz (včetně lymfocytů), aby bylo jisté, že imunitní účinky předchozí terapie (např. cytopenie) odezněly.

Jestliže pacienti nejeví žádné známky významných abnormalit souvisejících s léčbou, např. neutropenií a lymfopenií, mohou přejít z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu přímo na natalizumab.

Při přechodu z dimethyl-fumarátu má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se před zahájením léčby obnovil počet lymfocytů.

Po ukončení léčby fingolimodem se počet lymfocytů postupně vrací k normálním hodnotám do 1 až 2 měsíců po ukončení léčby. Před zahájením léčby má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se obnovil počet lymfocytů.

Teriflunomid se z plazmy eliminuje pomalu. Bez procedury urychlující eliminaci může vylučování teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Doporučuje se procedura urychlující eliminaci tak, jak je definovaná v souhrnu údajů o přípravku teriflunomidu, anebo, alternativně, wash-out perioda (vymývací období) nemá být kratší než 3,5 měsíce. Při přechodu pacientů z teriflunomidu na tento léčivý přípravek je nutná opatrnost s ohledem na možné souběžné imunitní účinky.

Alemtuzumab má výrazně prodloužené imunosupresivní účinky. Jelikož skutečná doba trvání těchto účinků není známa, zahájení léčby tímto léčivým přípravkem po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud u konkrétního pacienta přínosy zcela jasně nepřeváží nad riziky.

Imunogenita

Zhoršení choroby nebo příhody spojené s infuzí mohou signalizovat vývoj antinatalizumabových protilátek. V těchto případech je třeba přítomnost protilátek vyšetřit, a zůstávají-li pozitivní při potvrzujícím testu po minimálně 6 týdnech, je léčbu nutné zastavit, neboť perzistentní protilátky souvisí s podstatným snížením účinnosti tohoto léčivého přípravku a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří po počáteční krátké expozici tomuto léčivému přípravku měli dlouhé období bez léčby, existuje po opětovném podání přípravku větší riziko tvorby protilátek proti natalizumabu a hypersenzitivních reakcí. Proto je u těchto pacientů třeba zjistit přítomnost protilátek a jsou-li tyto

pozitivní i při potvrzujícím testu po minimálně 6 týdnech, nelze u těchto pacientů pokračovat v léčbě natalizumabem (viz bod 5.1).

Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly spontánně hlášeny závažné nežádoucí účinky poškození jater (viz bod 4.8). Toto poškození jater může vzniknout kdykoli během léčby, dokonce i po užití první dávky. V několika případech došlo k opětovnému výskytu těchto reakcí poté, co byla léčba znovu zahájena. U některých pacientů, kteří mají v předchozí zdravotní anamnéze abnormální výsledky jaterních testů, došlo při léčbě k opětovnému zhoršení výsledků jaterních testů. Pacienti mají být podle potřeby monitorováni, zda u nich nedošlo k poruše funkce jater, a poučeni o tom, aby v případě výskytu známek a příznaků poškození jater, jako je žloutenka či zvracení, kontaktovali svého lékaře. V případě závažného poškození jater je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit.

Trombocytopenie

Při podávání natalizumabu byla hlášena trombocytopenie včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP). Zpoždění ve stanovení diagnózy a zahájení léčby trombocytopenie může vést k závažným a život ohrožujícím následkům. Pacienty je nutné poučit, že pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky neobvyklého nebo déletrvajícího krváčení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitin, musí to okamžitě nahlásit svému lékaři. V případě zjištění trombocytopenie je nutné zvážit ukončení léčby natalizumabem.

Ukončení léčby

Jestliže je rozhodnuto o ukončení léčby natalizumabem, musí lékař vzít na vědomí, že natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky (např. zvýšený počet lymfocytů) přibližně po dobu 12 týdnů od poslední dávky. Zahájení další léčby během tohoto období povede k souběžné expozici natalizumabu. U léčivých přípravků, jako jsou například interferon a glatiramer-acetát, nebyla souběžná expozice této doby trvání v klinických studiích spojována s bezpečnostními riziky. U pacientů s RS nejsou k dispozici žádné údaje ohledně souběžné expozice imunosupresivním léčivům. Podávání těchto léčivých přípravků brzy po vysazení natalizumabu může vést k aditivnímu imunosupresivnímu účinku. Jednotlivé případy je třeba pečlivě zvažovat a může být vhodná wash-out perioda (vymývací období) natalizumabu. Krátkodobé užívání steroidů k léčbě relapsů nebylo v klinických studiích spojováno se zvýšenými infekcemi.

Obsah sodíku

Před naředěním obsahuje tento léčivý přípravek 52 mg sodíku v jedné injekční lahvičce léčivého přípravku, což odpovídá 2,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělé osobu, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Natalizumab je kontraindikován v kombinaci s jinými DMT (viz bod 4.3).

Imunizace

V randomizované otevřené studii se 60 pacienty s relabující RS se neprojevil žádný významný rozdíl v humorální imunitní odpovědi na paměťový (recall) antigen (tetanický toxoid) a jen o něco pomalejší a redukováná humorální imunitní odpověď na neoantigen (keyhole limpet hemocyanin) byla pozorována u pacientů, kteří byli tímto léčivým přípravkem léčeni po dobu 6 měsíců, v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou. Živé vakcíny nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jestliže žena v průběhu podávání tohoto léčivého přípravku otěhotní, je třeba zvážit ukončení léčby. Při hodnocení přínosů a rizik použití tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky a možný návrat aktivity onemocnění po přerušení léčby tímto léčivým přípravkem.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje z klinických studií, prospektivního těhotenského registru, postmarketingového sledování a dostupné literatury nenaznačují vliv expozice natalizumabu na výsledky těhotenství.

Do dokončeného prospektivního registru těhotných žen, kterým byl podáván přípravek Tysabri, bylo zařazeno 355 těhotenství s dostupnými výsledky. Zaznamenáno bylo 316 porodů živých novorozenců, přičemž u 29 z nich byly hlášeny vrozené vady. U šestnácti z těchto 29 případů byly vady klasifikovány jako závažné. Výskyt vad v tomto registru odpovídá výskytu vad v dalších těhotenských registrech pacientek s roztroušenou sklerózou. V souvislosti s tímto léčivým přípravkem nebyl zaznamenán žádný specifický vzorec vrozených vad.

Neexistují adekvátně a dobře kontrolované studie hodnotící léčbu natalizumabem u těhotných žen.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie a anemie u kojenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab. U novorozenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab, se doporučuje sledovat počet trombocytů, hladinu hemoglobinu a hematokrit.

Tento přípravek se má v těhotenství používat pouze v případě, je-li to zjevně nutné. Pokud žena, které je podáván natalizumab, otěhotní, je třeba zvážit přerušení léčby.

Kojení

Natalizumab se vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinek natalizumabu na novorozence/kojence není znám. Kojení má být během léčby natalizumabem přerušeno.

Fertilita

V jedné studii v dávkách výrazně přesahujících dávky u lidí bylo pozorováno snížení fertility samic morčat; natalizumab neovlivňoval fertilitu samců.

Nepovažuje se za pravděpodobné, že by podávání natalizumabu v maximální doporučené dávce ovlivnilo fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tysabri má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání tohoto léčivého přípravku se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných studiích s 1 617 pacienty s RS léčenými natalizumabem po dobu 2 let (placebo: 1 135) se nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby vyskytly u 5,8 % pacientů léčených

natalizumabem (placebo: 4,8 %). Během více než dvouleté doby trvání studií udávalo 43,5 % pacientů léčených natalizumabem nežádoucí účinky na léčivo (placebo: 39,6 %).

V klinických hodnoceních u 6 786 pacientů léčených natalizumabem (ve formě intravenózní infuze a subkutánní injekce) byly nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky spojenými s podáváním natalizumabu bolest hlavy (32 %), nasofaryngitida (27 %), únava (23 %), infekce močových cest (16 %), nauzea (15 %), artralgie (14 %) a závratě (11 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích, v poregistračních studiích bezpečnosti a spontánních hlášeních jsou uvedeny níže v tabulce 1.

V rámci třídy orgánových systémů jsou uvedeny podle následujících oddílů: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Infekce a infestace</i>	Nasofaryngitida Infekce močových cest	Herpetická infekce	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Oftalmický herpes	Herpetická meningoencefalitida Neuronopatie granulárních buněk způsobená JC virem Nekrotizující herpetická retinopatie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Anemie	Trombocytopenie Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) Eozinofilie	Hemolytická anemie Jaderné červené krvinky	
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce Imunorestituční zánětlivý syndrom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrať Bolest hlavy				
<i>Cévní poruchy</i>		Zrudnutí			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dyspnoe			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea	Zvracení			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Hyperbilirubinémie	Poškození jater
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Svědění Vyrážka Kopřivka		Angioedém	

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Artralgie				
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava	Pyrexie Zimnice Reakce v místě infuze Reakce v místě injekce	Edém obličeje		
<i>Vyšetření</i>		Zvýšená hladina jaterních enzymů Přítomnost specifických protilátek proti léku			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Reakce související s infuzí				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzním podáním (Infusion-related reactions, IRR)

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty trpícími RS byla příhoda spojená s infuzí definována jako nežádoucí příhoda, která se vyskytla v průběhu infuze nebo během 1 hodiny od ukončení infuze. K takové příhodě došlo u 23,1 % RS pacientů léčených natalizumabem (placebo: 18,7 %). K příhodám, které byly častěji hlášeny u natalizumabu než u placeba, patřily závratě, nauzea, kopřivka a ztuhlost.

Hypersenzitivní reakce

Ve dvouletých kontrolovaných studiích s pacienty s RS se hypersenzitivní reakce vyskytovaly až u 4 % pacientů. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce se vyskytly u méně než 1 % pacientů, kterým byl tento léčivý přípravek podáván. K hypersenzitivním reakcím obvykle došlo během infuze nebo do 1 hodiny po dokončení infuze (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se vyskytly s jedním nebo několika následujícími souvisejícími příznaky: hypotenze, hypertenze, bolesti hrudníku, hrudní dyskomfort, dyspnoe a angioedém, spolu s dalšími obvyklejšími příznaky, jako je vyrážka a kopřivka.

Imunogenita

U 10 % pacientů byly ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty s RS detekovány antinatalizumabové protilátky. Perzistentní antinatalizumabové protilátky (jeden pozitivní test reprodukovatelný při opakovaném testování za nejméně 6 týdnů) se vyvinuly přibližně u 6 % pacientů. U dalších 4 % pacientů byly protilátky detekovány pouze jednou. Perzistentní protilátky byly spojovány s podstatným poklesem účinnosti natalizumabu a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí. Dalšími reakcemi souvisejícími s infuzí a spojovanými s perzistentními protilátkami byly ztuhnutí, nauzea, zvracení a návaly horka/zrudnutí (viz bod 4.4).

Jestliže po přibližně 6 měsících léčby existuje podezření na perzistentní protilátky, buď vzhledem k snížené účinnosti, nebo k výskytu příhod souvisejících s infuzí, protilátky je možno zjistit a následně potvrdit testem provedeným 6 týdnů po prvním pozitivním testu. Léčbu pacientů, u nichž se vyvinou

perzistentní protilátky, je třeba ukončit, neboť u pacientů s perzistentními protilátkami může dojít ke snížení účinnosti nebo zvýšení incidence hypersenzitivních reakcí nebo reakcí souvisejících s infuzí.

Infekce včetně PML a oportunní infekce

Ve dvouletých kontrolovaných studiích u pacientů s RS se infekce vyskytovaly s frekvencí přibližně 1,5 na paciento-rok, jak u pacientů léčených natalizumabem, tak u pacientů léčených placebem. Povaha infekcí byla obecně podobná u pacientů léčených natalizumabem a placebem. V klinických studiích RS byl hlášen případ průjmu vyvolaného prvoky *cryptosporidium*. V jiných klinických studiích byly hlášeny další oportunní infekce, přičemž některé z nich byly fatální. Léčba natalizumabem nebyla u většiny pacientů během infekce přerušena a při podání vhodné léčby došlo k zotavení.

Herpetické infekce (virus varicella zoster, virus herpes simplex) se v klinických studiích vyskytly o něco častěji u pacientů léčených natalizumabem než u pacientů léčených placebem. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených natalizumabem hlášeny závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy vyvolané virem herpes simplex či varicella zoster. Doba trvání léčby natalizumabem před vypuknutím infekce se pohybovala v rozmezí několika měsíců až několika let (viz bod 4.4).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem pozorovány vzácné případy ARN. Některé případy se vyskytly u pacientů s herpetickou infekcí centrálního nervového systému (CNS) (např. s herpetickou meningitidou a encefalitidou). Závažné případy ARN, s postižením jednoho oka nebo obou očí, vedly u některých pacientů ke ztrátě zraku. Léčba hlášená v těchto případech zahrnovala antivirovou terapii a v některých případech chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

V klinických studiích, postmarketingových observačních studiích a postmarketingové pasivní surveillanci byly hlášeny případy PML. PML obvykle vede k těžkému postižení nebo smrti (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku Tysabri na trh byly u pacientů rovněž hlášeny případy JCV GCN. Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML.

Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny spontánní případy závažného poškození jater, zvýšená hladina jaterních enzymů a hyperbilirubinémie (viz bod 4.4).

Anémie a hemolytická anémie

V postmarketingových observačních studiích byly u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem hlášeny vzácné, závažné případy anémie a hemolytické anémie.

Maligní nádorová onemocnění

Během více než dvouleté doby léčby nebyly mezi pacienty léčenými natalizumabem a pacienty léčenými placebem pozorovány žádné rozdíly ve frekvenci výskytu nebo povaze maligních nádorových onemocnění. Avšak vliv natalizumabu na maligní nádorová onemocnění bude možné vyloučit až na základě sledování při delších léčebných obdobích (viz bod 4.3).

Účinky na laboratorní testy

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS byla léčba natalizumabem spojována se zvýšením počtu lymfocytů, monocytů, eozinofilů, bazofilů a jaderných červených krvinek (erytroblastů) v krevním oběhu. Zvýšené hladiny neutrofilů nebyly pozorovány. Při i.v. podání se zvýšení počtu lymfocytů, monocytů, eozinofilů a bazofilů vůči výchozímu stavu pohybovalo v rozmezí 35 % až 140 % pro jednotlivé typy krvinek, ale průměrný počet krvinek zůstal v normálních mezích. Během léčby i.v. formou tohoto léčivého přípravku byla pozorována malá

snížení hladiny hemoglobinu (průměrný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (průměrný pokles 2 %) a počtu červených krvinek (průměrný pokles $0,1 \times 10^6/l$). Všechny změny hematologických proměnných se vrátily na hodnoty před léčbou obvykle během 16 týdnů od poslední dávky léčivého přípravku a změny nebyly spojovány s klinickými příznaky. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž hlášena eozinofilie (počet eozinofilů $>1\,500/mm^3$) bez klinických příznaků. V takových případech, kde byla léčba přerušena, se zvýšené hladiny eozinofilů upravily.

Trombocytopenie

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena trombocytopenie a imunitní trombocytopenická purpura (ITP) s frekvencí výskytu méně časté.

Pediatrická populace

Závažné nežádoucí účinky byly hodnoceny u 621 pediatrických pacientů s RS, kteří byli zařazeni do metaanalýzy (viz také bod 5.1). V rámci omezení těchto údajů nebyly v této populaci pacientů identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. V metaanalýze byl zaznamenán 1 případ herpetické meningitidy. V metaanalýze nebyl zjištěn žádný případ PML, avšak PML byla hlášena u pediatrických pacientů léčených natalizumabem po uvedení přípravku na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Bezpečnost dávek vyšších než 300 mg nebyla odpovídajícím způsobem vyhodnocena. Maximální množství natalizumabu, které je možné bezpečně podat, nebylo stanoveno.

Pro případ předávkování natalizumabem není známo žádné antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpůrné léčbě dle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG03

Farmakodynamické účinky

Natalizumab je selektivní inhibitor adhezní molekuly a váže se na $\alpha 4$ -podjednotku humánních integrinů, která má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Specificky se natalizumab váže na $\alpha 4\beta 1$ integrin blokující interakci s jeho analogickým receptorem, vaskulární buněčnou adhezní molekulou - 1 (VCAM-1), a ligandy osteopontinu a alternativně spojenou doménou fibronektinu, spojovacího segmentu - 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakci $\alpha 4\beta 7$ integrinu s mukosální adresinovou buněčnou adhezní molekulou - 1 (MadCAM-1). Narušení těchto molekulárních interakcí brání transmigraci mononukleárních leukocytů endotelem do zanícené parenchymální tkáně. Další mechanismus působení natalizumabu může spočívat v potlačení probíhajících zánětlivých reakcí v nemocných tkáních inhibicí interakce leukocytů s expresí $\alpha 4$ s jejich ligandy v extracelulární matrixi a na parenchymálních buňkách. Natalizumab sám o sobě může způsobovat potlačení zánětlivé aktivity přítomné v místě onemocnění a potlačovat další doplňování imunitních buněk do zanícených tkání.

U RS se má za to, že léze vznikají, když aktivované T lymfocyty překročí hematoencefalickou bariéru (blood-brain barrier = BBB). Přestup leukocytů přes BBB vyvolává interakci mezi adhezními molekulami zánětlivých buněk s endotelovými buňkami cévní stěny. Interakce mezi $\alpha 4\beta 1$ a jeho cíli je důležitou složkou patologického zánětu v mozku a narušení těchto interakcí vede ke snížení zánětu. Za normálních podmínek nevykazuje VCAM-1 expresi v parenchymu mozku. V přítomnosti prozánětlivých cytokinů však dojde k aktivaci VCAM-1 na buňkách endotelu a pravděpodobně na gliových buňkách v blízkosti míst zánětu. V rámci zánětu centrálního nervového systému (CNS) při RS je to interakce $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 a osteopontinem, která zprostředkovává pevnou adhezi a transmigraci leukocytů do mozkového parenchymu a může prodlužovat zánětlivou kaskádu v tkáni CNS. Blokáda molekulárních interakcí $\alpha 4\beta 1$ s jeho cíli snižuje zánětlivou aktivitu přítomnou v mozku při RS a inhibuje další migraci imunitních buněk do zanícené tkáně, čímž snižuje tvorbu nebo zvětšování lézí RS.

Klinická účinnost

Klinická studie AFFIRM

Účinnost v monoterapii se vyhodnocovala v jediné randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii trvající dva roky (studie AFFIRM) u pacientů s RRRS, kteří měli před zařazením do studie nejméně 1 klinický relaps za rok a skóre 0 až 5 na Kurtzkeho škále Expanded Disability Status Scale [Rozšířená škála míry postižení] (EDSS). Medián věku byl 37 let a medián trvání onemocnění 5 let. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro podávání přípravku Tysabri 300 mg (n = 627) nebo placebo (n = 315) každé 4 týdny až do počtu 30 infuzí. Neurologická vyšetření se prováděla každých 12 týdnů a v případě podezření na relaps. Každoročně byla prováděna MR vyšetření T1-vážených lézí zvýrazněných gadoliniem (Gd) a T2-hyperintenzivních lézí.

Hlavní charakteristiky a výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Studie AFFIRM: Hlavní charakteristiky a výsledky		
Forma	Monoterapie; randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie trvající 120 týdnů	
Subjekty	RRRS (McDonaldova kritéria)	
Léčba	Placebo / natalizumab 300 mg intravenózně každé 4 týdny	
Cílový parametr po roce	Frekvence relapsů	
Cílový parametr po dvou letech	Progrese na EDSS	
Sekundární cílové parametry	Proměnné odvozené z frekvence relapsů / proměnné odvozené z MR	
Subjekty	Placebo	Natalizumab
Randomizováno	315	627
Na konci 1 roku	296	609
Na konci 2 let	285	589
Věk v letech, medián (rozpět)	37 (19-50)	36 (18-50)
Anamnéza RS v letech, medián (rozpět)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Doba od diagnózy v letech, medián (rozpět)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapsy v předchozích 12 měsících, medián (rozpět)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Výchozí hodnota, medián EDSS (rozpět)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
VÝSLEDKY		
Roční frekvence relapsů		
Po jednom roce (primární cílový parametr)	0,805	0,261

Tabulka 2. Studie AFFIRM: Hlavní charakteristiky a výsledky		
Po dvou letech	0,733	0,235
Jeden rok	Poměr frekvencí 0,33 CI ₉₅ % 0,26 ; 0,41	
Dva roky	Poměr frekvencí 0,32 CI ₉₅ % 0,26 ; 0,40	
Bez relapsů		
Po jednom roce	53 %	76 %
Po dvou letech	41 %	67 %
Postižení		
Podíl pacientů s progresí ¹ (12-týdenní průkaznost, primární cílový parametr)	29 %	17 %
	Poměr rizik 0,58, CI ₉₅ % 0,43; 0,73, p<0,001	
Podíl pacientů s progresí ¹ (24-týdenní průkaznost)	23 %	11 %
	Poměr rizik 0,46, CI ₉₅ % 0,33; 0,64, p<0,001	
MR (0-2 roky)		
Medián změny v objemu T2 hyperintenzivní léze (v %)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzivních lézí	11,0	1,9 (p < 0,001)
Průměrný počet T1 hypointenzivních lézí	4,6	1,1 (p < 0,001)
Průměrný počet lézí zkontrastněných Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progrese postižení byla definována jako min. zvýšení o 1,0 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS ≥ 1,0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů nebo min. zvýšení o 1,5 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS = 0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů.		

V dílčí skupině pacientů indikovaných pro léčbu rychle se vyvíjející RRRS (pacientů se 2 nebo více relapsy a 1 nebo více lézemi Gd+) byla roční frekvence relapsů 0,282 u skupiny léčené natalizumabem (n = 148) a 1,455 u skupiny s placebem (n = 61) (p < 0,001). Poměr rizik pro progresi postižení byl 0,36 (95% CI: 0,17, 0,76) p = 0,008. Tyto výsledky byly získány z *post hoc* analýzy a je nutno k nim přihlížet s obezřetností. Žádné informace o závažnosti relapsů před zařazením pacientů do studie nejsou k dispozici.

Observační program s přípravkem Tysabri (TOP)

Předběžná analýza výsledků (z května 2015) z probíhajícího observačního programu s přípravkem Tysabri (*Tysabri Observational Program*, TOP), multicentrické studie fáze 4 s jedním ramenem (n = 5 770) ukázala, že u pacientů převedených z interferonu beta (n = 3 255) nebo glatimer-acetátu (n = 1 384) na přípravek Tysabri se udržoval významný pokles roční frekvence relapsů (p < 0,0001). Průměrná skóre EDSS zůstala stabilní po dobu 5 let. V souladu s výsledky účinnosti pozorovanými u pacientů převedených z interferonu beta nebo glatimer-acetátu na přípravek Tysabri byl u pacientů převedených z fingolimodu (n = 147) na tento léčivý přípravek pozorován významný pokles roční frekvence relapsů (*annualised relapse rate*, ARR), který byl stabilní po dobu 2 let, a průměrná skóre EDSS zůstala podobná od začátku studie do 2. roku. Při interpretaci těchto údajů je nutné zohlednit omezenou velikost vzorku a kratší dobu trvání expozice natalizumabu u této podskupiny pacientů.

Pediatrická populace

Byla provedena metaanalýza po uvedení přípravku na trh za použití údajů 621 pediatrických pacientů s RS léčených natalizumabem (medián věku 17 let, věkové rozmezí 7 až 18 let, 91 % ve věku ≥ 14 let). V rámci této analýzy se v limitované podskupině pacientů s dostupnými údaji před léčbou (158

z 621 pacientů) prokázal pokles roční frekvence relapsů (ARR) z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) před léčbou na 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Prodloužený interval dávkování

V předem specifikované retrospektivní analýze u pacientů s pozitivními protilátkami proti viru JC léčených intravenózně podávaným přípravkem Tysabri v USA (preskripční program TOUCH) bylo riziko PML porovnáváno mezi pacienty léčenými dle schváleného intervalu dávkování a pacienty léčenými dle prodlouženého intervalu dávkování, jak bylo identifikováno v posledních 18 měsících expozice (EID – extended interval dosing, průměrný interval dávkování přibližně 6 týdnů). Většině (85 %) pacientů léčených při EID bylo podáváno schválené dávkování po dobu ≥ 1 roku před převedením na EID. Analýza ukázala nižší riziko PML u pacientů léčených při EID (poměr rizik = 0,06; 95% CI poměru rizik = 0,01 až 0,22).

Účinnost byla modelována pro pacienty, kteří byli převedeni na delší intervaly dávkování po ≥ 1 roce schváleného dávkování tohoto léčivého přípravku při intravenózním podávání a u kterých během roku před převedením nedošlo k relapsu. Z aktuálních farmakokinetických/farmakodynamických statistických modelů a simulací vyplývá, že riziko obnovení aktivity RS u pacientů přecházejících na delší intervaly dávkování může být vyšší u pacientů s intervalem dávkování ≥ 7 týdnů. K ověření těchto zjištění nebyly provedeny žádné prospektivní klinické studie.

Účinnost natalizumabu podávaného v režimu EID nebyla stanovena a poměr přínosů a rizik při EID není tudíž známý (viz „Intravenózní podání Q6W“).

Intravenózní podání Q6W

Účinnost a bezpečnost byly hodnoceny v prospektivní, randomizované, intervenční, kontrolované, otevřené, pro hodnotitele zaslepené, mezinárodní studii fáze 3 (NOVA, 101MS329), zahrnující subjekty s relabující remitující RS podle McDonaldových kritérií z roku 2017, kterým byl každých šest týdnů intravenózně podáván natalizumab. Cílem studie bylo odhadnout rozdíl v účinnosti mezi dávkovacími režimy Q6W a Q4W.

Do studie bylo randomizováno 499 subjektů ve věku od 18 let do 60 let, se skóre EDSS $\leq 5,5$ při screeningu, kterým byla nejméně 1 rok podávána i.v. léčba natalizumabem v dávkovacím režimu Q4W a které byly klinicky stabilní (žádný relaps v posledních 12 měsících, bez T1 lézí zvýrazněných gadoliniem (Gd) při screeningu). Ve studii byly hodnoceny subjekty, které po nejméně jednom roce i.v. léčby natalizumabem v dávkovacím režimu Q4W přešly na Q6W, ve srovnání se subjekty, které pokračovaly v i.v. léčbě v dávkovacím režimu Q4W.

Výchozí demografické podskupiny byly mezi rameny s dávkováním Q6W a Q4W podobné z hlediska věku, pohlaví, délky expozice natalizumabu, země, tělesné hmotnosti, stavu protilátek proti JC viru a počtu relapsů v roce před první dávkou, počtu relapsů během léčby natalizumabem, počtu předchozích DMT a typu předchozí DMT.

Tabulka 3. Studie NOVA: Hlavní charakteristiky a výsledky		
Design	Monoterapie; prospektivní, randomizovaná, intervenční, kontrolovaná, otevřená, pro hodnotitele zaslepená, mezinárodní studie fáze 3b	
Subjekty	RR RS (McDonaldova kritéria)	
Podávaná léčba (1. část)	Natalizumab Q4W 300 mg i.v.	Natalizumab Q6W 300 mg i.v.
Randomizováno	248	251

Tabulka 3. Studie NOVA: Hlavní charakteristiky a výsledky		
VÝSLEDKY		
mITT ^a populace pro 1. část v 72. týdnu	242	247
Nové/nově se zvětšující (N/NE) T2 léze od výchozího stavu do 72. týdne Subjekty s počtem lézí = 0	189 (78,1 %)	202 (81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8 %)
chybějící	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Upravený průměr N/NE T2-hyperintenzních lézí (primární cílový parametr)* 95 % CI ^{b,c}	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Podíl subjektů, u nichž se vyvinuly N/NE T2 léze	4,1 %	4,3 %
Podíl subjektů, u nichž se vyvinuly T1-hypointenzní léze	0,8 %	1,2 %
Podíl subjektů, u nichž se vyvinuly léze zvýrazněné Gd	0,4 %	0,4 %
Upravená roční míra relapsů	0,00010	0,00013
Podíl subjektů bez relapsu**	97,6 %	96,9 %
Podíl subjektů bez potvrzeného zhoršení EDSS po 24 týdnů	92 %	90 %
^a mITT populace (modifikovaná populace zamýšlená k léčbě), která zahrnovala všechny randomizované účastníky, kteří obdrželi alespoň 1 dávku studijní léčby (natalizumab SID nebo natalizumab EID) a měli alespoň 1 výsledek po výchozí hodnotě z následujících hodnocení klinické účinnosti: MR hodnocení účinnosti, relapsy, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, škála CGI. ^b Odhadnuto pomocí negativní binomické regrese s léčbou jako klasifikací a výchozí tělesnou hmotností (≤ 80 kg vs > 80 kg), délkou expozice natalizumabu na počátku (≤ 3 roky vs > 3 roky) a regionem (Severní Amerika, Spojené království, Evropa a Izrael, a Austrálie) jako kovariátami. ^c Pozorované léze jsou zahrnuty do analýzy bez ohledu na interkurentní příhody a chybějící hodnoty s ohledem na účinnost nebo bezpečnost (6 subjektů bylo převedeno na dávkování Q4W a po 1 subjektu jak na dávkování Q6W, tak na dávkování Q4W, přerušilo léčbu) jsou přiřítány nejhoršímu případu léčených subjektů při stejné návštěvě ve stejné léčebné skupině nebo jinak prostřednictvím vícenásobného přiřítání. * Početní rozdíl pozorovaný u N/NE lézí mezi oběma léčebnými skupinami byl způsoben vysokým počtem lézí vyskytujících se u dvou subjektů v rameni Q6W – u jednoho subjektu, u kterého se léze objevily tři měsíce po ukončení léčby, a u druhého subjektu, u kterého byla v 72. týdnu diagnostikována asymptomatická PML. ** Relapsy - klinické relapsy byly definovány jako nové nebo opakované neurologické příznaky, které nesouvisely s horečkou nebo infekcí a trvaly minimálně 24 hodin.		

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovaném intravenózním podání natalizumabu v dávce 300 mg pacientům s RS byla maximální pozorovaná sérová koncentrace $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Střední hodnota průměrné nejnižší koncentrace natalizumabu v ustáleném stavu se během období dávkování v režimu Q4W pohybovala v rozmezí od

23 µg/ml do 29 µg/ml. Průměrné minimální koncentrace byly v každém okamžiku v případě dávkovacího režimu Q6W přibližně o 60 až 70 % nižší než u dávkovacího režimu Q4W. Předpovídaná doba pro ustálený stav byla přibližně 24 týdnů. Populační farmakokinetická analýza zahrnuje 12 klinických studií a 1 781 subjektů, kterým byly podávány dávky od 1 do 6 mg/kg a fixní dávky 150/300 mg.

Distribuce

Medián distribučního objemu v ustáleném stavu byl 5,96 l (5,59–6,38 l; 95% interval spolehlivosti).

Eliminace

Odhad populačního mediánu pro lineární clearance byl 6,08 ml/h, (5,75–6,33 ml/h, 95% interval spolehlivosti) a odhadovaný medián biologického poločasu byl 28,2 dne. 95. percentilový interval terminálního poločasu leží mezi 11,6 až 46,2 dne.

Populační analýza 1 781 pacientů zkoumala účinky vybraných kovariát, včetně tělesné hmotnosti, věku, pohlaví, přítomnosti antinatalizumabových protilátek a složení přípravku, na farmakokinetiku. Bylo zjištěno, že dispozici natalizumabu ovlivňuje pouze tělesná hmotnost, přítomnost antinatalizumabových protilátek a složení přípravku použité ve studiích fáze 2. Clearance natalizumabu se zvýšila s tělesnou hmotností méně než poměrným způsobem, to znamená, že změna v tělesné hmotnosti o +/- 43 % vedla ke změně clearance pouze o -33 % až 30 %. Přítomnost perzistentních antinatalizumabových protilátek zvýšila clearance natalizumabu přibližně 2,45krát ve shodě se sníženými koncentracemi natalizumabu v séru zjištěnými u pacientů opakovaně pozitivních na protilátky.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika natalizumabu u pediatrických pacientů s RS nebyla stanovena.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika natalizumabu u pacientů s renální insuficiencí nebyla studována.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika natalizumabu u pacientů s hepatální insuficiencí nebyla studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve shodě s farmakologickou aktivitou natalizumabu se pozměněné cestování lymfocytů ve většině *in vivo* studiích projevilo jako zvýšení počtu bílých krvinek společně se zvýšením hmotnosti sleziny. Tyto změny byly reverzibilní a nebylo zjištěno, že by měly nežádoucí toxikologické důsledky.

Ve studiích prováděných na myších nevedlo podávání natalizumabu ke zvýšení růstu a metastázám melanomových a lymfoblastových leukemických nádorových buněk.

V Amesově testu nebo testech humánních chromozomálních aberací nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo mutagenní účinky natalizumabu. Natalizumab nevykazoval žádné účinky v *in vitro* testu na proliferaci nebo cytotoxicitu nádorové linie pozitivní na α 4-integrin.

V jedné studii s dávkami výrazně přesahujícími humánní dávky bylo pozorováno snížení fertility samic morčat; natalizumab neovlivňoval fertilitu samců.

Účinek natalizumabu na reprodukci byl hodnocen v 5 studiích, 3 na morčatech a 2 na opicích makacích jávských. Tyto studie nepřinesly žádný důkaz o teratogenních účincích nebo účincích na růst potomstva. V jedné studii s morčaty bylo zaznamenáno malé snížení přežití mláďat. Ve studii na opicích se zdvojnásobil počet potratů ve skupinách léčených natalizumabem v dávce 30 mg/kg v porovnání s odpovídajícími kontrolními skupinami. Bylo to v důsledku vysoké incidence potratů v léčených skupinách v první kohortě, která nebyla v druhé kohortě pozorována. V žádné další studii nebyly zaznamenány účinky na frekvenci potratů. Studie s březími opicemi makaky jávskými prokázala změny na plodu související s natalizumabem, které zahrnovaly mírnou anémii, snížený počet krevních destiček, zvýšenou hmotnost sleziny a sníženou hmotnost jater a thymu. Tyto změny byly spojovány se zvýšenou extramedulární hematopoézou ve slezině, atrofií thymu a sníženou jaterní hematopoézou. U potomků narozeným samicím do porodu léčeným natalizumabem došlo ke snížení počtu krevních destiček, avšak anémie u nich nebyla prokázána. Všechny změny byly pozorovány v dávkách překračujících humánní dávku a po odbourání natalizumabu se vrátily do původního stavu.

U opic *makaků jávských* do porodu léčených natalizumabem byly v mateřském mléce některých zvířat zjištěny nízké koncentrace natalizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Tysabri 300 mg koncentrát pro infuzní roztok nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Naředěný roztok

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku po dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a až do 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska se po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) doporučuje přípravek okamžitě použít. Pokud se nepoužije okamžitě, naředěný roztok se musí uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C a musí být podán infuzí do 24 hodin od naředění. Za čas a podmínky uchování před použitím odpovídá uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (chlorbutylový kaučuk), těsněním (hliník) a odnímatelným víčkem.

Velikost balení je jedna injekční lahvička v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

- Před nařazením a podáním zkontrolujte, zda injekční lahvička neobsahuje částice. Jestliže jsou v injekční lahvičce přítomné částice a/nebo kapalina není bezbarvá, čirá až slabě opalizující, nesmí se injekční lahvička použít.
- Při přípravě roztoku k intravenózní (i.v.) infuzi použijte aseptický postup. Z injekční lahvičky odstraňte odnímatelné víčko. Injekční jehlu zasuňte do injekční lahvičky středem pryžové zátky a odsajte 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok.
- Přidejte 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok ke 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Opatrně injekční lahvičku s roztokem obraťte, aby se roztok úplně promíchal. Neprotřepávejte.
- Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.
- Před podáním nařazený léčivý přípravek vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice či zda nezměnil barvu. Nepoužívejte jej, jestliže změnil barvu nebo jsou-li v něm viditelné cizí částice.
- Nařazený léčivý přípravek se má podat co nejdříve, a to nejdéle do 24 hodin od nařazení. Jestliže se nařazený léčivý přípravek uchovává při 2 °C až 8 °C (chraňte před mrazem), nechte roztok před podáním infuze temperovat při pokojové teplotě.
- Nařazený roztok se musí podat intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí přibližně 2 ml za minutu.
- Po dokončení infuze propláchněte intravenózní vstup injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Každá injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/346/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. června 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 150 mg natalizumabu.

Natalizumab je rekombinantní humanizovaná protilátka proti- α 4-integrinu produkovaná linií myších buněk na základě technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Bezbarvý až slabě žlutý, slabě opalizující až opalizující roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tysabri je indikován v monoterapii jako onemocnění modifikující léčba u dospělých s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) u následujících skupin pacientů:

- Pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a adekvátnímu léčebnému cyklu s alespoň jednou onemocnění modifikující léčbou (*disease modifying therapy*, DMT) (výjimky a informace o vymývacích obdobích (wash-out periodách) jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1).
- nebo
- Pacienti s rychle se vyvíjející těžkou RRRS, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadolinem zkontrastněnými ložisky na magnetické rezonanci (MR) mozku nebo významným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozím nedávno provedeným MR.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat a nepřetržitě sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění na pracovištích se snadným přístupem k MR. Přípravek má podávat zdravotnický pracovník a pacienti se musí sledovat pro časně známky a příznaky progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pacienti, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem, musí obdržet kartu pacienta a musí být informováni o rizicích tohoto léčivého přípravku (viz také Příbalová informace). Po 2 letech léčby musí být pacienti znovu informováni o rizicích, především o zvýšeném riziku PML, a spolu se svými pečovateli musí být poučeni o časných příznacích PML.

K dispozici musí být prostředky ke zvládnutí hypersenzitivních reakcí a přístup k MR. V populaci pacientů dosud neléčených přípravkem Tysabri jsou k dispozici pouze omezené údaje o subkutánní formě podání (viz bod 4.4).

Někteří pacienti mohli být vystaveni působení imunosupresivních léčivých přípravků (např. mitoxantron, cyklofosamid, azathioprin). Tyto léčivé přípravky mohou způsobit prodlouženou imunosupresi i poté, co bylo podávání zastaveno. Proto musí lékař před zahájením léčby potvrdit, že tito pacienti nemají narušenou imunitu (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka pro subkutánní podání je 300 mg jednou za 4 týdny. Vzhledem k tomu, že jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mg natalizumabu, pacientovi je třeba podat dvě předplněné injekční stříkačky.

U pacientů, kteří za 6 měsíců nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti natalizumabu (intravenózní infuze) po 2 letech léčby byly získány na základě kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií. Po 2 letech je o pokračování v léčbě možné uvažovat pouze po přehodnocení potenciálního prospěchu a rizika. Pacienti musí být znovu informováni o rizikových faktorech PML, jako je trvání léčby, užívání imunosupresivních léčiv před podáváním tohoto léčivého přípravku a přítomnost protilátek proti JC viru (virus Johna Cunninghama) (viz bod 4.4).

Opětovné podávání

Účinnost opětovného podávání nebyla stanovena (údaje o bezpečnosti viz bod 4.4).

Jakoukoli změnu ve způsobu podání léčivého přípravku je třeba provést čtyři týdny po podání předchozí dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podávání tohoto léčivého přípravku pacientům starším 65 let se vzhledem k chybějícím údajům u této populace nedoporučuje.

Porucha funkce jater a ledvin

Studie vlivu poruch funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny.

Mechanismus eliminace a výsledky populační farmakokinetiky naznačují, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin by úprava dávky nebyla nezbytná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce má podávat zdravotnický pracovník výhradně pomocí subkutánní (s.c.) injekce. Přípravek není určen k podání formou intravenózní (i.v.) infuze.

Je třeba podat dvě předplněné injekční stříkačky (celková dávka 300 mg) jednu po druhé bez významné prodlevy. Druhá injekce má být podána do 30 minut po první injekci.

Subkutánní injekce se mají podávat do stehna, břicha nebo zadní strany horní části paže. Injekce nemají být podávány do místa na těle, kde je kůže podrážděná, začervenává, pohmožděná, infikovaná nebo zjizvená. Při vyjímání injekční stříkačky z místa podání injekce je třeba pustit píst, zatímco budete jehlu vytahovat přímo ven. Tím dojde k zakrytí jehly ochranným systémem jehly. Druhou injekci je třeba podat více než 3 cm od místa aplikace první injekce (viz pokyny pro podání na konci příbalové informace).

V případě prvních šesti dávek natalizumabu je třeba u pacientů dosud neléčených natalizumabem během podávání injekcí a 1 hodinu po aplikaci sledovat známky a příznaky reakcí na injekci, včetně hypersenzitivity. U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni natalizumabem a kterým bylo podáno již nejméně 6 dávek, nezávisle na způsobu podání natalizumabu použitého pro prvních 6 dávek, lze u následných subkutánních injekcí, pokud se u pacientů neobjeví žádné reakce na injekci/infuzi, dle klinického úsudku jednodílnou dobu sledování po dávce zkrátit nebo zcela vynechat.

U pacientů, kteří dříve dobře snášeli alespoň 6 dávek natalizumabu, tj. u nichž se nevyskytly hypersenzitivní reakce, lze zvážit podávání injekcí natalizumabu zdravotnickým pracovníkem mimo klinické pracoviště (např. doma). Rozhodnutí o tom, že pacientovi budou podávány injekce mimo klinické pracoviště, má být učiněno po vyhodnocení a doporučení odborným lékařem. Zdravotníci pracovníci mají pozorně sledovat časné známky a příznaky PML (další informace o PML a edukační pokyny viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí včetně pacientů s narušenou imunitou (včetně pacientů podstupujících imunosupresivní terapie nebo těch, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi (viz body 4.4 a 4.8)).

Kombinace s jinými DMT.

Známa aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem kůže.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Použití tohoto léčivého přípravku bývá spojováno se zvýšeným rizikem PML, oportunní infekcí vyvolanou JC virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku PML musí odborný lékař spolu s pacientem individuálně posoudit výhody a rizika léčby. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými pečovateli poučeni o časných znamkách a příznacích PML. JC virus rovněž způsobuje neuronopatii granulárních buněk (GCN), která byla hlášena u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem. Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom).

Se zvýšeným rizikem PML jsou spojeny následující rizikové faktory:

- Přítomnost protilátek proti viru JC.
- Trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky. Po 2 letech léčby mají být všichni pacienti znovu informováni o riziku PML souvisejícím s léčivým přípravkem.
- Užívání imunosupresivních léčiv před podáváním tohoto léčivého přípravku.

Pacienti s pozitivními protilátkami proti viru JC jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku PML ve srovnání s pacienty s negativním nálezem protilátek proti viru JC. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML (tj. jsou pozitivní na protilátky proti viru JC a byli léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivou), je riziko vzniku PML významně vyšší.

U pacientů léčených natalizumabem, kteří byli pozitivně testováni na protilátky proti JC viru a kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivou, souvisí úroveň protilátkové odpovědi (index) proti viru JC s úrovní rizika vzniku PML.

U pacientů testovaných pozitivně na protilátky proti viru JC prodloužený interval dávkování natalizumabu (průměrný interval dávkování je přibližně 6 týdnů) naznačuje spojení s nižším rizikem PML ve srovnání se schváleným dávkováním. Pokud je interval dávkování prodloužený, je nutná opatrnost, protože účinnost prodlouženého intervalu dávkování nebyla stanovena a související poměr přínosů a rizik není v současnosti známý (viz bod 5.1). Snížení rizika vzniku PML je založeno na údajích získaných při intravenózním způsobu podávání. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o bezpečnosti nebo účinnosti pro prodloužený interval dávkování při subkutánním způsobu podávání. Více informací naleznete v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

U pacientů, kteří se považují za vysoce rizikové, má tato léčba pokračovat pouze v případě, že její přínosy převažují nad riziky. Odhad rizika vzniku PML v různých podskupinách pacientů je uveden v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Testování protilátek proti viru JC

Testování protilátek proti viru JC poskytuje podpůrné informace pro stratifikaci rizika léčby tímto léčivým přípravkem. Serologické testování protilátek proti viru JC se doporučuje před zahájením léčby nebo u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem, u kterých je stav protilátek neznámý. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML například z důvodu nové infekce JCV, fluktuace hladin protilátek či falešně negativního výsledku testu. Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivou, se doporučuje opakované vyšetření každých 6 měsíců po dosažení 2 let léčby.

Test na protilátky proti viru JC (ELISA) se nemůže používat k diagnostice PML. Použití plazmaferézy / výměny plazmy (plasma exchange, PLEX) nebo intravenózního imunoglobulinu (IVIG) může ovlivnit výsledek interpretace testu na protilátky proti viru JC v séru. Pacienti nemají být testováni na protilátky proti viru JC do dvou týdnů po PLEX, protože protilátky byly ze séra odstraněny, ani do 6 měsíců po podání IVIG (tj. 6 měsíců = 5x poločas imunoglobulinů).

Další informace o testování protilátek proti viru JC jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Screening PML pomocí MR

Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem musí být k dispozici jako reference současné MR (obvykle ne starší jak 3 měsíce) a toto vyšetření se musí opakovaně provádět alespoň jednou za rok. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější MR vyšetření za použití zkráceného protokolu (např. každých 3 až 6 měsíců). To zahrnuje:

- pacienty, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML (tj. mají pozitivní nález protilátek proti viru JC a byli léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivou),
- nebo
- pacienty, kteří nebyli v minulosti léčeni imunosupresivou, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni tímto léčivým přípravkem déle než 2 roky.

Ze současných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu menší nebo rovné 0,9 je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5 (další informace jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě).

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na tuto léčbu existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na tento léčivý přípravek).

PML je nutno zvážit jako diferenciální diagnóza u každého pacienta s RS léčeného natalizumabem, který vykazuje neurologické příznaky nebo má nové léze na mozku zjištěné pomocí MR. Byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě MR a pozitivního nálezu JCV DNA v mozkomíšním moku.

Další informace pro lékaře týkající se zvládání rizika vzniku PML u pacientů léčených natalizumabem jsou uvedeny v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

Při podezření na PML nebo JCV GCN se musí další podávání přípravku přerušit, dokud nebude PML vyloučena.

Odborný lékař má pacienta vyšetřit a určit, zda jde o příznaky svědčící pro neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo případně naznačují PML nebo JCV GCN. Existují-li jakékoliv pochybnosti, je nutno zvážit další vyšetření, včetně zobrazení MR, přednostně s kontrastní látkou (pro porovnání se vstupním MR před zahájením léčby), vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost DNA JC viru a opakovaná neurologická vyšetření, jak je popsáno v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě (viz Odborné poradenství). Jakmile lékař vyloučí PML nebo JCV GCN (v případě nutnosti zopakováním klinických, zobrazovacích nebo laboratorních vyšetření, pokud klinické podezření přetrvává), lze podávání obnovit.

Lékař musí především sledovat příznaky svědčící pro PML nebo JCV GCN, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, psychiatrické příznaky nebo cerebelární syndrom). Pacientům se rovněž má doporučit, aby o své léčbě informovali svého partnera nebo pečovatele, kteří si mohou všimnout příznaků, jež si pacient neuvědomuje.

PML byla hlášena po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem u pacientů, u nichž nebyly zjištěny nálezy, které by na onemocnění PML v době ukončení léčby upozorňovaly. Pacienti a lékaři mají po ukončení léčby natalizumabem pokračovat ve stejném protokolu monitorování a nadále pozorně sledovat výskyt jakýchkoliv nových známek a příznaků, které mohou naznačovat PML, ještě přibližně po dobu dalších 6 měsíců.

Jestliže se u pacienta vyvine PML, musí být podávání tohoto léčivého přípravku trvale ukončeno.

Po rekonstituci imunitního systému bylo u pacientů s narušenou imunitou s PML pozorováno zlepšení stavu.

V retrospektivní analýze u pacientů léčených natalizumabem nebyl mezi pacienty, kterým byla provedena PLEX, a pacienty, kterým provedena nebyla, pozorován žádný rozdíl ve 2letém přežití od stanovení diagnózy PML. Informace o dalších aspektech léčby PML naleznete v příručce Informace pro lékaře a pokyny k léčbě.

PML a IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom)

IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených tímto léčivým přípravkem po vysazení tohoto léčivého přípravku nebo jeho eliminaci z oběhu. IRIS je považován za důsledek obnovy funkce imunitního systému u pacientů s PML, což může vést k závažným neurologickým komplikacím a může končit úmrtím. V průběhu zotavování z PML je třeba sledovat rozvoj IRIS a aplikovat vhodnou léčbu souvisejícího zánětu (viz další informace v Informacích pro lékaře a pokynech k léčbě).

Infekce včetně jiných oportunních infekcí

Při podávání tohoto léčivého přípravku byly hlášeny jiné oportunní infekce, zvláště u pacientů s Crohnovou nemocí, u nichž došlo k narušení imunity nebo u nichž existovala významná komorbidita. Zvýšené riziko jiných oportunních infekcí při podávání tohoto léčivého přípravku u pacientů bez těchto komorbidit nelze v současnosti vyloučit. Oportunní infekce byly rovněž zjištěny u pacientů s RS léčených tímto léčivým přípravkem v monoterapii (viz bod 4.8).

Léčba zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené viry *herpes simplex* a *varicella zoster*. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou při této léčbě zaznamenány závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy těchto infekcí (viz bod 4.8). V případě, že se u pacienta vyskytne herpetická encefalitida či meningitida, je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit a zahájit vhodnou léčbu herpetické encefalitidy či meningitidy.

Akutní retinální nekróza (*acute retinal necrosis*, ARN) je vzácná, fulminantní virová infekce sítnice způsobená zástupci ze skupiny herpesvirů (např. virem *varicella zoster*). ARN byla pozorována u pacientů, kterým byl podáván tento léčivý přípravek, a může vést ke ztrátě zraku. Pacienti s očními příznaky, jako jsou např. snížená ostrost vidění, zarudnutí a bolestivost oka, mají být odesláni na vyšetření sítnice z důvodu ARN. Jestliže je klinicky diagnostikována ARN, je u těchto pacientů nutné zvážit ukončení léčby tímto léčivým přípravkem.

Lékaři předepisující tento léčivý přípravek mají vzít na vědomí možnost, že se během léčby mohou objevit jiné oportunní infekce a měli by je zahrnout do diferenciální diagnózy infekcí, k nimž dochází u pacientů léčených přípravkem Tysabri. Při podezření na oportunní infekci je třeba podávání pozastavit do doby, dokud na základě dalších vyšetření nebude možné takovou infekci vyloučit.

Jestliže se u pacienta, kterému je tento léčivý přípravek podáván, vyvine oportunní infekce, musí být podávání tohoto léčivého přípravku trvale ukončeno.

Odborné poradenství

Všichni lékaři, kteří zamýšlejí tento léčivý přípravek předepisovat, se musí obeznámit s Informacemi pro lékaře a pokyny k léčbě.

Lékaři musí s pacientem prodiskutovat výhody a rizika léčby natalizumabem a předat mu kartu pacienta. Pacienti musí být poučeni, že v případě, že se u nich vyskytne jakákoli infekce, musí svého lékaře informovat, že jsou léčeni tímto léčivým přípravkem.

Lékaři by pacienty měli informovat o tom, že zejména v průběhu počátečních měsíců léčby je důležité podávání nepřerušovat (viz Hypersenzitivita).

Zdravotníci pracovníci, kteří podávají subkutánní injekci natalizumabu mimo klinické pracoviště (*outside a clinical setting*, OCS), např. doma, musí pro každého pacienta před každým podáním vyplnit Kontrolní seznam pro podání přípravku mimo klinické pracoviště (OCS).

Hypersenzitivita

S podáváním tohoto léčivého přípravku byly spojovány hypersenzitivní reakce včetně závažných systémových reakcí v případě intravenózního podávání (viz bod 4.8).

K těmto reakcím obvykle došlo během 1 hodiny po podání. Riziko hypersenzitivity bylo nejvyšší u počátečních infuzí a u pacientů opakovaně vystavených léčbě následující po počáteční krátké expozici (jedna nebo dvě infuze) a dlouhodobém období (tři měsíce nebo déle) bez léčby. Riziko hypersenzitivních reakcí by však mělo být vzato v úvahu při každém podání.

Pacienti musí být během podávání subkutánních injekcí a až 1 hodinu po aplikaci sledováni pro případný výskyt známek a příznaků reakcí na injekci včetně hypersenzitivity (viz body 4.2 a 4.8). Je třeba, aby byly k dispozici prostředky pro zvládnutí hypersenzitivních reakcí.

Při prvních příznacích hypersenzitivity se má přerušit podávání tohoto léčivého přípravku a má se zahájit vhodná léčba.

Pacienti, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, musí být trvale vyřazeni z léčby natalizumabem.

V populaci pacientů dosud neléčených přípravkem Tysabri jsou k dispozici pouze omezené údaje o subkutánní formě podání (viz bod 5.1).

Souběžná léčba imunosupresiv

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku v kombinaci s jinými imunosupresivními a antineoplastickými terapiemi nebyla plně posouzena. Souběžné používání těchto přípravků s tímto léčivým přípravkem je kontraindikováno, protože může zvýšit riziko infekcí, včetně infekcí oportunních (viz bod 4.3).

V klinických studiích s RS fáze 3, které hodnotily podávání natalizumabu ve formě intravenózní infuze, nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobým podáváním kortikosteroidů spojena se zvýšeným výskytem infekce. Krátkodobé podávání kortikosteroidů lze, v kombinaci s tímto léčivým přípravkem, použít.

Předchozí léčba imunosupresivními nebo imunomodulačními terapiemi

U pacientů s léčbou imunosupresivními léčivými přípravky v anamnéze existuje zvýšené riziko vzniku PML.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na tento léčivý přípravek existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv na tento léčivý přípravek, viz část Screening PML pomocí MR).

U pacientů, kteří dříve užívali imunosupresiva, je třeba postupovat opatrně a poskytnout dostatek času na obnovení imunitních funkcí. Lékaři musí vyhodnotit každý jednotlivý případ a rozhodnout, zda před zahájením léčby existuje nějaký důkaz o narušení imunity (viz bod 4.3).

Při převádění pacientů z jiné DMT na tento léčivý přípravek je nutné zohlednit poločas a mechanismus účinku této další terapie, aby se předešlo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktive onemocnění. Před zahájením léčby se doporučuje vyšetřit úplný krevní obraz (včetně lymfocytů), aby bylo jisté, že imunitní účinky předchozí terapie (např. cytopenie) odezněly.

Jestliže pacienti nejeví žádné známky významných abnormalit souvisejících s léčbou, např. neutropenie a lymfopenie, mohou přejít z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu přímo na natalizumab.

Při přechodu z dimethyl-fumarátu má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se před zahájením léčby obnovil počet lymfocytů.

Po ukončení léčby fingolimodem se počet lymfocytů postupně vrací k normálním hodnotám do 1 až 2 měsíců po ukončení léčby. Před zahájením léčby má být wash-out perioda (vymývací období) dostatečně dlouhá, aby se obnovil počet lymfocytů.

Teriflunomid se z plazmy eliminuje pomalu. Bez procedury urychlující eliminaci může vylučování teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Doporučuje se procedura urychlující eliminaci tak, jak je definovaná v souhrnu údajů o přípravku teriflunomidu, anebo, alternativně, wash-out perioda (vymývací období) nemá být kratší než 3,5 měsíce. Při přechodu pacientů z teriflunomidu na tento léčivý přípravek je nutná opatrnost s ohledem na možné souběžné imunitní účinky.

Alemtuzumab má výrazně prodloužené imunosupresivní účinky. Jelikož skutečná doba trvání těchto účinků není známa, zahájení léčby tímto léčivým přípravkem po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud u konkrétního pacienta přínosy zcela jasně nepřeváží nad riziky.

Imunogenita

Zhoršení choroby nebo příhody související s injekcí mohou signalizovat vývoj antinatalizumabových protilátek. V těchto případech je třeba přítomnost protilátek vyšetřit, a zůstávají-li pozitivní při potvrzujícím testu po minimálně 6 týdnech, je léčbu nutné zastavit, neboť perzistentní protilátky souvisí s podstatným snížením účinnosti tohoto léčivého přípravku a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří po počáteční krátké expozici tomuto léčivému přípravku měli dlouhé období bez léčby, existuje po opětovném podání přípravku větší riziko tvorby protilátek proti natalizumabu nebo hypersenzitivních reakcí. Proto je u těchto pacientů třeba zjistit přítomnost protilátek a jsou-li tyto pozitivní i při potvrzujícím testu po minimálně 6 týdnech, nelze u těchto pacientů pokračovat v léčbě natalizumabem (viz bod 5.1).

Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly spontánně hlášeny závažné nežádoucí účinky poškození jater (viz bod 4.8). Toto poškození jater může vzniknout kdykoli během léčby, dokonce i po užití první dávky. V několika případech došlo k opětovnému výskytu těchto reakcí poté, co byla léčba znovu zahájena. U některých pacientů, kteří mají v předchozí zdravotní anamnéze abnormální výsledky jaterních testů, došlo při léčbě k opětovnému zhoršení výsledků jaterních testů. Pacienti mají být podle potřeby monitorováni, zda u nich nedošlo k poruše funkce jater, a poučeni o tom, aby v případě výskytu známek a příznaků poškození jater, jako je žloutenka či zvracení, kontaktovali svého lékaře. V případě závažného poškození jater je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ukončit.

Trombocytopenie

Při podávání natalizumabu byla hlášena trombocytopenie včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP). Zpoždění ve stanovení diagnózy a zahájení léčby trombocytopenie může vést k závažným a život ohrožujícím následkům. Pacienty je nutné poučit, že pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky neobvyklého nebo déletrvajícího krvácení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitin, musí to okamžitě nahlásit svému lékaři. V případě zjištění trombocytopenie je nutné zvážit ukončení léčby natalizumabem.

Ukončení léčby

Jestliže je rozhodnuto o ukončení léčby natalizumabem, musí lékař vzít na vědomí, že natalizumab zůstává v krvi a má farmakodynamické účinky (např. zvýšený počet lymfocytů) přibližně po dobu 12 týdnů od poslední dávky. Zahájení další léčby během tohoto období povede k souběžné expozici natalizumabu. U léčivých přípravků, jako jsou například interferon a glatiramer-acetát, nebyla souběžná expozice této doby trvání v klinických studiích spojována s bezpečnostními riziky. U pacientů s RS nejsou k dispozici žádné údaje ohledně souběžné expozice imunosupresivním léčivům. Podávání těchto léčivých přípravků brzy po vysazení natalizumabu může vést k aditivnímu imunosupresivnímu účinku. Jednotlivé případy je třeba pečlivě zvažovat a může být vhodná wash-out perioda (vymývací období) natalizumabu. Krátkodobé užívání steroidů k léčbě relapsů nebylo v klinických studiích spojováno se zvýšenými infekcemi.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce (300 mg natalizumabu), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Natalizumab je kontraindikován v kombinaci s jinými DMT (viz bod 4.3).

Imunizace

V randomizované otevřené studii se 60 pacienty s relabující RS se neprojevil žádný významný rozdíl v humorální imunitní odpovědi na paměťový (recall) antigen (tetanický toxoid) a jen o něco pomalejší a redukováná humorální imunitní odpověď na neoantigen (keyhole limpet hemocyanin) byla pozorována u pacientů, kteří byli tímto léčivým přípravkem léčeni po dobu 6 měsíců, v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou. Živé vakcíny nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jestliže žena v průběhu podávání tohoto léčivého přípravku otěhotní, je třeba zvážit ukončení léčby. Při hodnocení přínosů a rizik použití tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky a možný návrat aktivity onemocnění po přerušení léčby tímto léčivým přípravkem.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje z klinických studií, prospektivního těhotenského registru, postmarketingového sledování a dostupné literatury nenaznačují vliv expozice tohoto léčivého přípravku na výsledky těhotenství.

Do dokončeného prospektivního registru těhotných žen, kterým byl podáván přípravek Tysabri, bylo zařazeno 355 těhotenství s dostupnými výsledky. Zaznamenáno bylo 316 porodů živých novorozenců, přičemž u 29 z nich byly hlášeny vrozené vady. U šestnácti z těchto 29 případů byly vady klasifikovány jako závažné. Výskyt vad v tomto registru odpovídá výskytu vad v dalších těhotenských registrech pacientek s RS. V souvislosti s tímto léčivým přípravkem nebyl zaznamenán žádný specifický vzorec vrozených vad.

Neexistují adekvátně a dobře kontrolované studie hodnotící léčbu natalizumabem u těhotných žen.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy trombocytopenie a anemie u kojenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab. U novorozenců narozených ženám, kterým byl v průběhu těhotenství podáván natalizumab, se doporučuje sledovat počet trombocytů, hladinu hemoglobinu a hematokrit.

Tento přípravek se má v těhotenství používat pouze v případě, je-li to zjevně nutné. Pokud žena, které je podáván natalizumab, otěhotní, je třeba zvážit přerušení léčby.

Kojení

Natalizumab se vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinek natalizumabu na novorozence/kojence není znám. Kojení má být během léčby natalizumabem přerušeno.

Fertilita

V jedné studii v dávkách výrazně přesahujících dávky u lidí bylo pozorováno snížení fertility samic morčat; natalizumab neovlivňoval fertilitu samců.

Nepovažuje se za pravděpodobné, že by podávání natalizumabu v maximální doporučené dávce ovlivnilo fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tysabri má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání natalizumabu se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil pozorovaný při subkutánním podání natalizumabu byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem natalizumabu podávaného intravenózně. Výjimkou byla bolest v místě injekce. Celková frekvence výskytu bolesti v místě injekce byla při subkutánním podání u subjektů, kterým se podával natalizumab 300 mg jednou za čtyři týdny častá 4 % (3/71).

V placebem kontrolovaných studiích s 1 617 pacienty s RS léčenými natalizumabem (intravenózní infuzí) po dobu 2 let (placebo: 1 135) se nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby vyskytly u 5,8 % pacientů léčených natalizumabem (placebo: 4,8 %). Během více než dvouleté doby trvání studií udávalo 43,5 % pacientů léčených natalizumabem nežádoucí účinky na léčivo (placebo: 39,6 %).

V klinických hodnoceních u 6 786 pacientů léčených natalizumabem (ve formě intravenózní infuze a subkutánní injekce) byly nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky spojenými s podáváním natalizumabu bolest hlavy (32 %), nasofaryngitida (27 %), únava (23 %), infekce močových cest (16 %), nauzea (15 %), artralgie (14 %) a závratě (11 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích, v peregistračních studiích bezpečnosti a spontánních hlášeních jsou uvedeny níže v tabulce 1. V rámci třídy orgánových systémů jsou uvedeny podle následujících oddílů: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Infekce a infestace</i>	Nasofaryngitida Infekce močových cest	Herpetická infekce	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Oftalmický herpes	Herpetická meningoencefalitida Neuronopatie granulárních buněk způsobená JC virem Nekrotizující herpetická retinopatie

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Anemie	Trombocytopenie Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) Eozinofilie	Hemolytická anemie Jaderné červené krvinky	
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce Imunorestituční zánětlivý syndrom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrať Bolest hlavy				
<i>Cévní poruchy</i>		Zrudnutí			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dyspnoe			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea	Zvracení			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Hyperbilirubinémie	Poškození jater
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Svědění Vyrážka Kopřivka		Angioedém	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Artralgie				
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava	Pyrexie Zimnice Reakce v místě infuze Reakce v místě injekce	Edém obličeje		
<i>Vyšetření</i>		Zvýšená hladina jaterních enzymů Přítomnost specifických protilátek proti léku			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Reakce související s infuzí				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

K hypersenzitivním reakcím obvykle docházelo do jedné hodiny po podání subkutánních injekcí.

Počet pacientů analyzovaných ve studiích DELIVER a REFINE byl nízký (viz bod 5.1).

Ve dvouletých kontrolovaných studiích s pacienty s RS, kterým byl podáván natalizumab intravenózně, se hypersenzitivní reakce vyskytovaly až u 4 % pacientů. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce se vyskytly u méně než 1 % pacientů, kterým byl tento léčivý přípravek podáván.

K hypersenzitivním reakcím obvykle došlo během infuze nebo do 1 hodiny po dokončení infuze (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se vyskytly s jedním

nebo několika následujícími souvisejícími příznaky: hypotenze, hypertenze, bolesti hrudníku, hrudní diskomfort, dyspnoe a angioedém, spolu s dalšími obvyklejšími příznaky, jako je vyrážka a kopřivka.

Imunogenita

U 10 % pacientů byly ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS, kterým byl podáván natalizumab intravenózně, detekovány antinatalizumabové protilátky. Perzistentní antinatalizumabové protilátky (jeden pozitivní test reprodukovatelný při opakovaném testování za nejméně 6 týdnů) se vyvinuly přibližně u 6 % pacientů. U dalších 4 % pacientů byly protilátky detekovány pouze jednou. Perzistentní protilátky byly spojovány s podstatným poklesem účinnosti natalizumabu a zvýšeným výskytem hypersenzitivních reakcí. Dalšími reakcemi souvisejícími s infuzí a spojovanými s perzistentními protilátkami byly ztuhnutí, nauzea, zvracení a návaly horka/zrudnutí (viz bod 4.4). Ve 32týdenní studii DELIVER u pacientů s RS bez předchozí expozice natalizumabu se perzistentní protilátky vyvinuly u jednoho pacienta (4 %) z celkem 26, kterým byl podáván natalizumab subkutánně. U dalších 5 pacientů (19 %) byly protilátky detekovány pouze jednou. V 60týdenní studii REFINE u pacientů s RS nebyly u žádného z pacientů (136 pacientů), kteří byli převedeni z intravenózního podávání natalizumabu na subkutánní, v průběhu studie detekovatelné ADA (viz bod 5.1).

Jestliže po přibližně 6 měsících léčby existuje podezření na perzistentní protilátky, buď vzhledem k snížené účinnosti, nebo k výskytu příhod souvisejících s infuzí, protilátky je možno zjistit a následně potvrdit testem provedeným 6 týdnů po prvním pozitivním testu. Léčbu pacientů, u nichž se vyvinou perzistentní protilátky, je třeba ukončit, neboť u pacientů s perzistentními protilátkami může dojít ke snížení účinnosti nebo zvýšení incidence hypersenzitivních reakcí nebo reakcí souvisejících s infuzí.

Infekce včetně PML a oportunních infekcí

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS se infekce vyskytovaly s frekvencí přibližně 1,5 na paciento-rok, jak u pacientů léčených natalizumabem (intravenózně podávaným), tak u pacientů léčených placebem. Povaha infekcí byla obecně podobná u pacientů léčených natalizumabem a placebem. V klinických studiích RS byl hlášen případ průjmu vyvolaného prvoky *cryptosporidium*. V jiných klinických studiích byly hlášeny další oportunní infekce, přičemž některé z nich byly fatální. Léčba natalizumabem nebyla u většiny pacientů během infekce přerušena a při podání vhodné léčby došlo k zotavení.

Herpetické infekce (virus varicella zoster, virus herpes simplex) se v klinických studiích (intravenózní způsob podání) vyskytly o něco častěji u pacientů léčených natalizumabem než u pacientů léčených placebem. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených natalizumabem hlášeny závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy a meningitidy vyvolané viry herpes simplex či varicella zoster. Doba trvání léčby natalizumabem před vypuknutím infekce se pohybovala v rozmezí několika měsíců až několika let (viz bod 4.4).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem pozorovány vzácné případy ARN. Některé případy se vyskytly u pacientů s herpetickou infekcí centrálního nervového systému (CNS) (např. s herpetickou meningitidou a encefalitidou). Závažné případy ARN, s postižením jednoho oka nebo obou očí, vedly u některých pacientů ke ztrátě zraku. Léčba hlášená v těchto případech zahrnovala antivirovou terapii a v některých případech chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

V klinických studiích, postmarketingových observačních studiích a postmarketingové pasivní surveillanci byly hlášeny případy PML. PML obvykle vede k těžkému postižení nebo smrti (viz bod 4.4). Po uvedení tohoto léčivého přípravku na trh byly u pacientů rovněž hlášeny případy JCV GCN. Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML.

Jaterní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny spontánní případy závažného poškození jater, zvýšená hladina jaterních enzymů a hyperbilirubinémie (viz bod 4.4).

Anemie a hemolytická anemie

V postmarketingových observačních studiích byly u pacientů léčených natalizumabem hlášeny vzácné, závažné případy anemie a hemolytické anemie.

Maligní nádorová onemocnění

Během více než dvouleté doby léčby nebyly mezi pacienty léčenými natalizumabem a pacienty léčenými placebem pozorovány žádné rozdíly ve frekvenci výskytu nebo povaze maligních nádorových onemocnění. Avšak vliv natalizumabu na maligní nádorová onemocnění bude možné vyloučit až na základě sledování při delších léčebných obdobích (viz bod 4.3).

Účinky na laboratorní testy

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích u pacientů s RS byla léčba natalizumabem spojována se zvýšením počtu lymfocytů, monocytů, eozinofilů, bazofilů a jaderných červených krvinek (erytroblastů) v krevním oběhu. Zvýšené hladiny neutrofilů nebyly pozorovány. Při podání intravenózní infuze se zvýšení počtu lymfocytů, monocytů, eozinofilů a bazofilů vůči výchozímu stavu pohybovalo v rozmezí 35 % až 140 % pro jednotlivé typy krvinek, ale průměrný počet krvinek zůstal v normálních mezích. Během léčby tímto léčivým přípravkem byla pozorována malá snížení hladiny hemoglobinu (průměrný pokles 0,6 g/dl), hematokritu (průměrný pokles 2 %) a počtu červených krvinek (průměrný pokles $0,1 \times 10^6/l$). Všechny změny hematologických proměnných se vrátily na hodnoty před léčbou obvykle během 16 týdnů od poslední dávky léčivého přípravku a změny nebyly spojovány s klinickými příznaky. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž hlášena eozinofilie (počet eozinofilů $> 1\,500/mm^3$) bez klinických příznaků. V takových případech, kde byla léčba přerušena, se zvýšené hladiny eozinofilů upravily.

Trombocytopenie

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena trombocytopenie a imunitní trombocytopenická purpura (ITP) s frekvencí výskytu méně časté.

Pediatrická populace

Závažné nežádoucí účinky byly hodnoceny u 621 pediatrických pacientů s RS, kteří byli zařazeni do metaanalýzy (viz také bod 5.1). V rámci omezení těchto údajů nebyly v této populaci pacientů identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. V metaanalýze byl zaznamenán 1 případ herpetické meningitidy. V metaanalýze nebyl zjištěn žádný případ PML, avšak PML byla hlášena u pediatrických pacientů léčených natalizumabem po uvedení přípravku na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Bezpečnost dávek vyšších než 300 mg nebyla odpovídajícím způsobem vyhodnocena. Maximální množství natalizumabu, které je možné bezpečně podat, nebylo stanoveno.

Pro případ předávkování natalizumabem není známo žádné antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpůrné léčbě dle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG03

Farmakodynamické účinky

Natalizumab je selektivní inhibitor adhezní molekuly a váže se na $\alpha 4$ -podjednotku humánních integrinů, která má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Specificky se natalizumab váže na $\alpha 4\beta 1$ integrin blokující interakci s jeho analogickým receptorem, vaskulární buněčnou adhezní molekulou - 1 (VCAM-1), a ligandy osteopontinu a alternativně spojenou doménou fibronektinu, spojovacího segmentu - 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakci $\alpha 4\beta 7$ integrinu s mukosální adresinovou buněčnou adhezní molekulou - 1 (MadCAM-1). Narušení těchto molekulárních interakcí brání transmigraci mononukleárních leukocytů endotelem do zanícené parenchymální tkáně. Další mechanismus působení natalizumabu může spočívat v potlačení probíhajících zánětlivých reakcí v nemocných tkáních inhibicí interakce leukocytů s expresí $\alpha 4$ s jejich ligandy v extracelulární matrici a na parenchymálních buňkách. Natalizumab sám o sobě může způsobovat potlačení zánětlivé aktivity přítomné v místě onemocnění a potlačovat další doplňování imunitních buněk do zanícených tkání.

U RS se má za to, že léze vznikají, když aktivované T lymfocyty překročí hematoencefalickou bariéru (*blood-brain barrier* = BBB). Přestup leukocytů přes BBB vyvolává interakci mezi adhezními molekulami zánětlivých buněk s endotelovými buňkami cévní stěny. Interakce mezi $\alpha 4\beta 1$ a jeho cíli je důležitou složkou patologického zánětu v mozku a narušení těchto interakcí vede ke snížení zánětu. Za normálních podmínek nevykazuje VCAM-1 expresi v parenchymu mozku. V přítomnosti prozánětlivých cytokinů však dojde k aktivaci VCAM-1 na buňkách endotelu a pravděpodobně na gliových buňkách v blízkosti míst zánětu. V rámci zánětu centrálního nervového systému (CNS) při RS je to interakce $\alpha 4\beta 1$ s VCAM-1, CS-1 a osteopontinem, která zprostředkovává pevnou adhezi a transmigraci leukocytů do mozkového parenchymu a může prodlužovat zánětlivou kaskádu v tkáni CNS. Blokáda molekulárních interakcí $\alpha 4\beta 1$ s jeho cíli snižuje zánětlivou aktivitu přítomnou v mozku při RS a inhibuje další migraci imunitních buněk do zanícené tkáně, čímž snižuje tvorbu nebo zvětšování lézí RS.

Hodnota EC₅₀ vazby natalizumabu na $\alpha 4\beta 1$ integrin se odhaduje na 2,04 mg/l na základě populačního farmakokinetického/farmakodynamického modelu. Mezi subkutánním a intravenózním podáváním 300 mg natalizumabu jednou za čtyři týdny nebyl ve vazbě na $\alpha 4\beta 1$ integrin rozdíl. Průměrná PD (nasycení alfa-4 na mononukleárních lymfocytech) byla podobná mezi režimy intravenózního podání Q6W a Q4W, přičemž rozdíl v průměrném procentuálním nasycení alfa-4 se pohyboval od 9 do 16 %.

Klinická účinnost

Na základě podobností ve farmakokinetice a farmakodynamice mezi intravenózním a subkutánním podáním jsou údaje o účinnosti získané při aplikaci intravenózních infuzí uvedeny společně s údaji od pacientů, kterým byla podávána subkutánní injekce.

Klinická studie AFFIRM

Účinnost v monoterapii při intravenózní infuzi se vyhodnocovala v jediné randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii trvající dva roky (studie AFFIRM) u pacientů s RRRS, kteří měli před zařazením do studie nejméně 1 klinický relaps za rok a skóre 0 až 5 na Kurtzkeho škále Expanded Disability Status Scale [Rozšířená škála míry postižení] (EDSS). Medián věku byl 37 let a medián trvání onemocnění 5 let. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro podávání

natalizumabu 300 mg (n = 627) nebo placebo (n = 315) každé 4 týdny až do počtu 30 infuzí. Neurologická vyšetření se prováděla každých 12 týdnů a v případě podezření na relaps. Každoročně byla prováděna MR vyšetření T1-vážených lézí zvýrazněných gadoliniem (Gd) a T2-hyperintenzivních lézí.

Hlavní charakteristiky a výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Studie AFFIRM: Hlavní charakteristiky a výsledky		
Forma	Monoterapie; randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie trvající 120 týdnů	
Subjekty	RRRS (McDonaldova kritéria)	
Léčba	Placebo/natalizumab 300 mg intravenózně každé 4 týdny	
Cílový parametr po roce	Frekvence relapsů	
Cílový parametr po dvou letech	Progrese na EDSS	
Sekundární cílové parametry	Proměnné odvozené z frekvence relapsů/proměnné odvozené z MR	
Subjekty	Placebo	Natalizumab
Randomizováno	315	627
Na konci 1 roku	296	609
Na konci 2 let	285	589
Věk v letech, medián (rozpětí)	37 (19–50)	36 (18–50)
Anamnéza RS v letech, medián (rozpětí)	6,0 (0–33)	5,0 (0–34)
Doba od diagnózy v letech, medián (rozpětí)	2,0 (0–23)	2,0 (0–24)
Relapsy v předchozích 12 měsících, medián (rozpětí)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)
Výchozí hodnota, medián EDSS (rozpětí)	2 (0–6,0)	2 (0–6,0)
VÝSLEDKY		
Roční frekvence relapsů		
Po jednom roce (primární cílový parametr)	0,805	0,261
Po dvou letech	0,733	0,235
Jeden rok	Poměr frekvencí 0,33 CI ₉₅ % 0,26 ; 0,41	
Dva roky	Poměr frekvencí 0,32 CI ₉₅ % 0,26 ; 0,40	
Bez relapsů		
Po jednom roce	53 %	76 %
Po dvou letech	41 %	67 %
Postižení		
Podíl pacientů s progresí ¹ (12-týdenní průkaznost, primární cílový parametr)	29 %	17 %
	Poměr rizik 0,58, CI ₉₅ % 0,43; 0,73, p < 0,001	
Podíl pacientů s progresí ¹ (24-týdenní průkaznost)	23 %	11 %
	Poměr rizik 0,46, CI ₉₅ % 0,33; 0,64, p < 0,001	

Tabulka 2. Studie AFFIRM: Hlavní charakteristiky a výsledky		
MR (0-2 roky)		
Medián změny v objemu T2 hyperintenzivní léze (v %)	+8,8 %	-9,4 % (p < 0,001)
Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzivních lézí	11,0	1,9 (p < 0,001)
Průměrný počet T1 hypointenzivních lézí	4,6	1,1 (p < 0,001)
Průměrný počet lézí zkontrastněných Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)
¹ Progrese postižení byla definována jako min. zvýšení o 1,0 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS ≥ 1,0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů nebo min. zvýšení o 1,5 bodu na EDSS oproti základní hodnotě EDSS = 0 setrvávající po dobu 12 nebo 24 týdnů.		

V dílčí skupině pacientů indikovaných pro léčbu rychle se vyvíjející RRRS (pacientů se 2 nebo více relapsy a 1 nebo více lézemi Gd+) byla roční frekvence relapsů 0,282 u skupiny léčené natalizumabem (n = 148) a 1,455 u skupiny s placebem (n = 61) (p < 0,001). Poměr rizik pro progresi postižení byl 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p = 0,008. Tyto výsledky byly získány z *post hoc* analýzy a je nutno k nim přihlížet s obezřetností. Žádné informace o závažnosti relapsů před zařazením pacientů do studie nejsou k dispozici.

Observační program s přípravkem Tysabri (TOP)

Předběžná analýza výsledků (z května 2015) z probíhajícího observačního programu s přípravkem Tysabri (*Tysabri Observational Program*, TOP), multicentrické studie fáze 4 s jedním ramenem (n = 5 770) ukázala, že u pacientů převedených z interferonu beta (n = 3 255) nebo glatimer-acetátu (n = 1 384) na přípravek Tysabri se udržoval významný pokles roční frekvence relapsů (p < 0,0001). Průměrná skóre EDSS zůstala stabilní po dobu 5 let. V souladu s výsledky účinnosti pozorovanými u pacientů převedených z interferonu beta nebo glatimer-acetátu na přípravek Tysabri byl u pacientů převedených z fingolimodu (n = 147) na tento léčivý přípravek pozorován významný pokles roční frekvence relapsů (*annualised relapse rate*, ARR), který byl stabilní po dobu 2 let, a průměrná skóre EDSS zůstala podobná od začátku studie do 2. roku. Při interpretaci těchto údajů je nutné zohlednit omezenou velikost vzorku a kratší dobu trvání expozice natalizumabu u této podskupiny pacientů.

Pediatrická populace

Byla provedena metaanalýza po uvedení přípravku na trh za použití údajů 621 pediatrických pacientů s RS léčených natalizumabem (medián věku 17 let, věkové rozmezí 7 až 18 let, 91 % ve věku ≥ 14 let). V rámci této analýzy se v limitované podskupině pacientů s dostupnými údaji před léčbou (158 z 621 pacientů) prokázal pokles roční frekvence relapsů (ARR) z 1,466 (95% CI 1,337; 1,604) před léčbou na 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

Prodloužený interval dávkování

V předem specifikované retrospektivní analýze u pacientů s pozitivními protilátkami proti viru JC léčených intravenózně podávaným přípravkem Tysabri v USA (preskripční program TOUCH) bylo riziko PML porovnáváno mezi pacienty léčenými dle schváleného intervalu dávkování a pacienty léčenými dle prodlouženého intervalu dávkování, jak bylo identifikováno v posledních 18 měsících expozice (EID, průměrný interval dávkování přibližně 6 týdnů). Většině (85 %) pacientů léčených při EID bylo podáváno schválené dávkování po dobu ≥ 1 roku před převedením na EID. Analýza ukázala nižší riziko PML u pacientů léčených při EID (poměr rizik = 0,06; 95% CI poměru rizik = 0,01 až 0,22). Účinnost tohoto léčivého přípravku při EID nebyla stanovena a poměr přínosů a rizik při EID není tudíž známý (viz bod 4.4).

Účinnost byla modelována pro pacienty, kteří byli převedeni na delší intervaly dávkování po ≥ 1 roce schváleného dávkování tohoto léčivého přípravku při intravenózním podávání a u kterých během roku

před převedením nedošlo k relapsu. Z aktuálních farmakokinetických/farmakodynamických statistických modelů a simulací vyplývá, že riziko obnovení aktivity RS u pacientů přecházejících na delší intervaly dávkování může být vyšší u pacientů s intervalem dávkování ≥ 7 týdnů. K ověření těchto zjištění nebyly provedeny žádné prospektivní klinické studie.

K bezpečnosti nebo účinnosti tohoto prodlouženého intervalu dávkování při subkutánním způsobu podání nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Klinická studie REFINE (subkutánní způsob podání, populace předléčená natalizumabem [intravenózní infuze] po dobu minimálně 12 měsíců

Subkutánní podávání bylo hodnoceno v randomizované, zaslepené studii fáze 2 s paralelními skupinami (studii REFINE), která zkoumala bezpečnost, snášenlivost a účinnost několika režimů podávání natalizumabu (300 mg intravenózně každé 4 týdny, 300 mg subkutánně každé 4 týdny, 300 mg intravenózně každých 12 týdnů, 300 mg subkutánně každých 12 týdnů, 150 mg intravenózně každých 12 týdnů a 150 mg subkutánně každých 12 týdnů) u dospělých subjektů ($n=290$) s relabující remituující roztroušenou sklerózou v průběhu 60 týdnů. Subjektům byl podáván natalizumab po dobu alespoň 12 měsíců a v průběhu 12 měsíců před randomizací se u nich neobjevil relaps onemocnění. Primárním cílem této studie bylo zjistit účinek různých dávkovacích režimů natalizumabu na aktivitu onemocnění a na bezpečnost pacientů s RRRS. Primárním cílovým parametrem této studie byl kumulativní počet kombinovaných jedinečných aktivních (*combined unique active*, CUA) ložisek na MR (součet nových Gd⁺ ložisek na MR mozku a nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních ložisek, které nejsou spojeny s Gd⁺ lézemi na T1-vážených skenech). Průměrný počet CUA v rameni 300 mg subkutánně každé 4 týdny byl nízký (0,02) a srovnatelný s ramenem 300 mg intravenózně každé 4 týdny (0,23). Počet CUA v ramenech, v nichž byla léčba podávána každých 12 týdnů, byl významně vyšší než v ramenech s léčbou každé 4 týdny, což vedlo k předčasnému ukončení léčby v ramenech s podáváním každých 12 týdnů. Vzhledem k explorativnímu charakteru této studie nebyla provedena žádná formální srovnání účinnosti.

Klinická studie DELIVER (subkutánní způsob podání, populace dosud neléčená natalizumabem)

Účinnost a bezpečnost natalizumabu při subkutánním podání v populaci s RS bez předchozí léčby natalizumabem byla hodnocena v randomizované, otevřené studii fáze 1 stanovující rozpětí dávky (studii DELIVER). Do ramen se subkutánní léčbou bylo zařazeno 12 subjektů s RRRS a 14 subjektů se sekundárně progresivní RS. Primárním cílem studie bylo srovnání farmakokinetiky (PK) a farmakodynamiky (PD) jednotlivých dávek natalizumabu podávaných subkutánně nebo intramuskulárně v dávce 300 mg s intravenózní infuzí v dávce 300 mg natalizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Sekundární cíle zahrnovaly zjištění bezpečnosti, snášenlivosti a imunogenicity po subkutánním nebo intramuskulárním podání opakovaných dávek natalizumabu. Sekundární cíle zahrnovaly hodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a imunogenity opakovaných subkutánních a intramuskulárních dávek natalizumabu. Explorativní cílový parametr této studie zahrnoval počet nových Gd⁺ ložisek na MR mozku oproti výchozí hodnotě ve 32. týdnu. U žádného ze subjektů léčených natalizumabem se po začátku studie neobjevila Gd⁺ ložiska nezávisle na stádiu onemocnění (RRRS nebo sekundárně progresivní RS), přiřazeném způsobu podání nebo přítomnosti Gd⁺ ložisek na počátku studie. U pacientů napříč populacemi RRRS a sekundárně progresivní formou RS došlo ve skupině pacientů léčených 300 mg subkutánně k relapsu u 2 pacientů ve srovnání se 3 pacienty léčenými ve skupině pacientů, kterým byl natalizumab podáván v 300 mg intravenózních infuzích. Malý vzorek pacientů a inter- a intraindividuální rozdíly mezi pacienty neumožňují smysluplné srovnání údajů o účinnosti mezi skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti natalizumabu po subkutánním podání byly hodnoceny ve dvou studiích. Studie DELIVER byla randomizovaná, otevřená studie fáze 1 stanovující rozpětí dávky, která hodnotila farmakokinetiku subkutánního a intramuskulárního podání natalizumabu u subjektů s RS (RRRS nebo sekundární progresivní RS) ($n = 76$). (Popis studie REFINE viz bod 5.1).

Byla provedena aktualizovaná populační farmakokinetická analýza skládající se z dat z 11 klinických studií (prováděných se subkutánně a intravenózně podávaným natalizumabem) a údajů z postupného FK vzorkování, k vyhodnocení vzorků byl použit standardní test. To zahrnovalo více než 1 286 subjektů, kterým byly podávány dávky od 1 do 6 mg/kg a fixní dávky 150/300 mg.

Absorpce

Po subkutánním podání byla absorpce z místa podání injekce do systémového oběhu charakterizovaná absorpcí prvního řádu, modelový odhad opoždění byl tři hodiny. Nebyly identifikovány žádné kovariáty.

Biologická dostupnost natalizumabu po subkutánním podání byla na základě odhadu za použití aktualizované populační farmakokinetické analýzy 84 %. Po s.c. podání 300 mg natalizumabu bylo maximální sérové koncentrace (C_{max}) dosaženo přibližně po 1 týdnu (t_{max} : 5,8 dne, rozpětí od 2 do 7,9 dne).

Průměrná C_{max} u pacientů s RRRS byla 35,44 $\mu\text{g/mL}$ (rozpětí 22,0 – 47,8 $\mu\text{g/mL}$), což je 33 % z maximálních hodnot dosažených po i.v. podání.

Při subkutánním podání několika dávek 300 mg každé 4 týdny bylo dosaženo srovnatelné C_{trough} jako při 300 mg podávaných každé 4 týdny intravenózně. Předpokládaná doba k dosažení ustáleného stavu byla přibližně 24 týdnů. Jak při intravenózním, tak při subkutánním podávání natalizumabu (každé 4 týdny) došlo při srovnatelných hodnotách C_{trough} k srovnatelné vazbě $\alpha 4\beta 1$ integrinu.

Distribuce

Intravenózní i subkutánní způsob podání měly stejné FK parametry dispozice (CL , V_{ss} a $t_{1/2}$) a stejné kovariáty jako ty popsané v aktualizované populační farmakokinetické analýze.

Medián distribučního objemu v ustáleném stavu byl 5,58 l (5,27–5,92 l; 95% interval spolehlivosti).

Eliminace

Odhad populačního mediánu pro lineární clearance byl 6,21 ml/h, (5,60–6,70 ml/h, 95% interval spolehlivosti) a odhadovaný medián biologického poločasu byl 26,8 dne. 95. percentilový interval terminálního poločasu leží mezi 11,6 až 46,2 dne.

Populační analýza 1 286 pacientů zkoumala účinky vybraných kovariát, včetně tělesné hmotnosti, věku, pohlaví, přítomnosti antinatalizumabových protilátek a složení přípravku, na farmakokinetiku. Bylo zjištěno, že dispozici natalizumabu ovlivňuje pouze tělesná hmotnost, přítomnost antinatalizumabových protilátek a složení přípravku použité ve studiích fáze 2. Clearance natalizumabu se zvýšila s tělesnou hmotností méně než poměrným způsobem, to znamená, že změna v tělesné hmotnosti o +/- 43 % vedla ke změně clearance pouze o -38 % až 36 %. Přítomnost perzistentních antinatalizumabových protilátek zvýšila clearance natalizumabu přibližně 2,54krát ve shodě se sníženými koncentracemi natalizumabu v séru zjištěnými u pacientů opakovaně pozitivních na protilátky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve shodě s farmakologickou aktivitou natalizumabu se pozměněné cestování lymfocytů ve většině *in vivo* studiích projevilo jako zvýšení počtu bílých krvinek společně se zvýšením hmotnosti sleziny. Tyto změny byly reverzibilní a nebylo zjištěno, že by měly nežádoucí toxikologické důsledky.

Ve studiích prováděných na myších nevedlo podávání natalizumabu ke zvýšení růstu a metastázám melanomových a lymfoblastových leukemických nádorových buněk.

V Amesově testu nebo testech humánních chromozomálních aberací nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo mutagenní účinky natalizumabu. Natalizumab nevykazoval žádné účinky v *in vitro* testu na proliferaci nebo cytotoxicitu nádorové linie pozitivní na $\alpha 4$ -integrin.

V jedné studii s dávkami výrazně přesahujícími humánní dávky bylo pozorováno snížení fertility samic morčat; natalizumab neovlivňoval fertilitu samců.

Účinek natalizumabu na reprodukci byl hodnocen v 5 studiích, 3 na morčatech a 2 na opicích makacích jávských. Tyto studie nepřinesly žádný důkaz o teratogenních účincích nebo účincích na růst potomstva. V jedné studii s morčaty bylo zaznamenáno malé snížení přežití mláďat. Ve studii na opicích se zdvojnásobil počet potratů ve skupinách léčených natalizumabem v dávce 30 mg/kg v porovnání s odpovídajícími kontrolními skupinami. Bylo to v důsledku vysoké incidence potratů v léčených skupinách v první kohortě, která nebyla v druhé kohortě pozorována. V žádné další studii nebyly zaznamenány účinky na frekvenci potratů. Studie s březími opicemi makaky jávskými prokázala změny na plodu související s natalizumabem, které zahrnovaly mírnou anémii, snížený počet krevních destiček, zvýšenou hmotnost sleziny a sníženou hmotnost jater a thymu. Tyto změny byly spojovány se zvýšenou extramedulární hematopoézou ve slezině, atrofií thymu a sníženou jaterní hematopoézou. U potomků narozeným samicím do porodu léčeným natalizumabem došlo ke snížení počtu krevních destiček, avšak anémie u nich nebyla prokázána. Všechny změny byly pozorovány v dávkách překračujících humánní dávku a po odbourání natalizumabu se vrátily do původního stavu.

U opic *makaků jávských* do porodu léčených natalizumabem byly v mateřském mléce některých zvířat zjištěny nízké koncentrace natalizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Jelikož neexistují studie kompatibility, tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné injekční stříkačky je možné uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po celkovou dobu maximálně 24 hodin, včetně doby potřebné pro dosažení pokojové teploty před podáním. Injekční stříkačky je možné vrátit zpět do chladničky a použít před uplynutím doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Datum a čas vyjmutí balení z chladničky musí být zaznamenány na

krabice. Zlikvidujte injekční stříkačky, pokud jsou ponechány mimo chladničku déle než 24 hodin. K zahřátí předplněných injekčních stříkaček nepoužívejte vnější zdroje tepla, jako je horká voda.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna PFS se skládá z předplněné injekční stříkačky ze skla (třída IA) s pryžovou zátkou a pevným termoplastickým krytem jehly. Obsahuje 1 ml roztoku. Na injekční stříkačku je nasazená jehla o velikosti 27 gauge. Každá PFS má ochranný systém jehly, který při úplném stlačení pístu jehlu automaticky zakryje.

Velikost balení: 2 předplněné injekční stříkačky v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/346/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. června 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709-4627
USA

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dánsko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Na základě toho, jak jsou pacienti léčení přípravkem Tysabri v současné době sledováni na národní úrovni, MAH musí projednat a nechat schválit národními kompetentními orgány odpovídající opatření, aby bylo dosaženo širšího monitorování (např. registry, sledovací studie po uvedení na trh). Držitel rozhodnutí o registraci musí zavést schválená opatření pro monitorování v časovém rámci dohodnutém s národními kompetentními orgány.

Cílem edukačního programu je informovat zdravotnické pracovníky a pacienty/pečovatele o možnosti a rizikových faktorech rozvoje PML, její diagnostice a léčbě a o identifikaci a zvládnutí jejích možných následků.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státu, kde je přípravek Tysabri uveden na trh, byly všem zdravotnickým pracovníkům a pacientům/pečovatelům, u kterých se očekává, že budou přípravek Tysabri předepisovat/kterým bude přípravek Tysabri podáván, poskytnuty edukační materiály uvedené níže. Před implementací se musí MAH dohodnout s národním kompetentním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů edukačního programu:

- Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky:
 - Souhrn údajů o přípravku
 - Informace pro lékaře a pokyny k léčbě
 - Pro zdravotnické pracovníky, kteří podávají přípravek Tysabri s.c. mimo klinické pracoviště (OCS):
 - Kontrolní seznam pro podání přípravku mimo klinické pracoviště (OCS)
 - Doplňující informace pro zdravotnické pracovníky
- Balíček informací pro pacienty:
 - Příbalová informace
 - Karta pacienta
 - Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě přípravkem TYSABRI
 - Formulář o ukončení léčby přípravkem TYSABRI

Tyto edukační materiály musí obsahovat následující klíčové body:

Informace pro lékaře a pokyny k léčbě:

- Základní informace o zvýšeném riziku rozvoje atypických/oportunních infekcí, především PML, které se mohou vyskytnout při léčbě přípravkem Tysabri, včetně podrobné diskuze údajů (**epidemiologie, etiologie a patologie**) týkajících se rozvoje PML u pacientů léčených přípravkem Tysabri.
- Informace týkající se **identifikace rizikových faktorů** PML související s přípravkem Tysabri, včetně podrobností o algoritmu odhadů rizika PML, který shrnuje riziko PML na základě rizikových faktorů (stavu protilátek proti viru JC [virus Johna Cunninghama], předchozího užívání IS a délky trvání léčby [po jednotlivých letech léčby]) a v příslušných případech stratifikace tohoto rizika podle dosažené hodnoty indexu.
- **Informace o prodloužení intervalu dávkování pro snížení rizika PML**, včetně připomenutí schváleného režimu dávkování. Snížení rizika PML je založeno na údajích z intravenózního podávání. Pro subkutánní podávání každých 6 týdnů nejsou k dispozici žádné klinické údaje o bezpečnosti nebo účinnosti.
- Zařazení **pokynů pro sledování** rizika PML založených na MR a vyšetření protilátek proti JCV, včetně doporučeného načasování, protokolů a interpretace výsledků.

- Podrobnosti týkající se **diagnostiky PML**, včetně principů, klinického vyhodnocení (včetně MR a laboratorních vyšetření) a rozlišení PML a RS.
- Doporučení pro **zvládání** případů podezření na PML, včetně zvážení účinnosti PLEX léčby a zvládání souvisejícího IRIS.
- Podrobnosti o **prognóze** PML, včetně informací o lepších výsledcích pozorovaných u asymptomatických případů PML.
- Připomenutí, že bez ohledu na to, zda jsou či nejsou přítomné rizikové faktory pro vznik PML, je nutné u všech pacientů zachovat zvýšený lékařský dohled během léčby přípravkem Tysabri a 6 měsíců po **ukončení léčby** v souvislosti s PML.
- Prohlášení, že všechny údaje charakterizující riziko PML pocházejí z i.v. způsobu podání. U jiných způsobů podání se vzhledem k podobným farmakodynamickým profilům očekává, že existuje stejné riziko PML a stejné relevantní rizikové faktory.
- Připomenutí, že je potřebné s pacientem prodiskutovat profil přínosů a rizik léčby přípravkem Tysabri a nutnosti poskytnout pacientům balíček informací určený pro pacienty.
- Připomenutí, že je odpovědností ošetřujícího odborného lékaře, aby u daného pacienta v pravidelných intervalech posuzoval vhodnost podávání přípravku Tysabri s.c. mimo klinické pracoviště (OCS) a zajistil odpovídající monitorování PML (včetně rizikových faktorů a vyšetření pomocí MR).
- Prohlášení, že podávání přípravku Tysabri s.c. mimo klinické pracoviště (OCS) nenahrazuje nutnost pravidelného kontaktu s ošetřujícím odborným lékařem a nutnost klinického sledování pacienta ze strany ošetřujícího odborného lékaře.

Kontrolní seznam pro podání přípravku mimo klinické pracoviště (OCS):

- Před každým podáním přípravku Tysabri s.c. mimo klinické pracoviště (OCS) má zdravotnický pracovník pro každého pacienta vyplnit Kontrolní seznam pro podání přípravku mimo klinické pracoviště (OCS) a použít přiložené Rozhodovací schéma. Rozhodovací schéma je navrženo tak, aby pomohlo zdravotnickému pracovníkovi podávajícímu přípravek rozpoznat rizikové faktory a časné známky a příznaky PML.
- Pokyny založené na odpovědích pacienta/pečovatele v Kontrolním seznamu, pro předání případu ošetřujícímu odbornému lékaři, v jehož kompetenci zůstává stanovení dalších kroků týkajících se vhodnosti a načasování podání přípravku Tysabri, pokud se objeví podezření na známky, příznaky nebo nové rizikové faktory PML.
- Prohlášení, že kontrolní seznam nenahrazuje konzultaci s ošetřujícím odborným lékařem pacienta.

Doplňující informace pro zdravotnické pracovníky:

- Základní informace o PML, které mají zdravotnickým pracovníkům usnadnit pochopení a využití Kontrolního seznamu pro podání přípravku mimo klinické pracoviště (OCS).
- Informace týkající se **identifikace rizikových faktorů** PML související s přípravkem Tysabri, včetně podrobností o algoritmu odhadů rizika PML, který shrnuje riziko PML na základě rizikových faktorů (stavu protilátek proti viru JC [virus Johna Cunninghama], předchozího užívání IS a délky trvání léčby [po jednotlivých letech léčby]) a v příslušných případech stratifikace tohoto rizika podle dosažené hodnoty indexu.

- Pripomenutí, že bez ohledu na to, zda jsou či nejsou přítomné rizikové faktory pro vznik PML, je nutné u všech pacientů zachovat zvýšený lékařský dohled během léčby přípravkem Tysabri a 6 měsíců po **ukončení léčby** v souvislosti s PML.
- Podrobnosti o klinickém posouzení PML, včetně klinických znaků, které mohou pomoci odlišit postižení RS od PML.
- Prohlášení, že všechny údaje charakterizující riziko PML pocházejí z i.v. způsobu podání. U jiných způsobů podání se vzhledem k podobným farmakodynamickým profilům očekává, že existuje stejné riziko PML a stejné relevantní rizikové faktory.
- Pripomenutí, že pacient musí obdržet Kartu pacienta a že je možné si o tuto kartu požádat místního zástupce společnosti Biogen.
- Pripomenutí, že je odpovědností ošetřujícího odborného lékaře, aby u daného pacienta v pravidelných intervalech posuzoval vhodnost podávání přípravku Tysabri s.c. mimo klinické pracoviště (OCS) a zajistil odpovídající monitorování PML (včetně rizikových faktorů a vyšetření pomocí MR).
- Prohlášení, že podávání přípravku Tysabri s.c. mimo klinické pracoviště nenahrazuje nutnost pravidelného kontaktu s ošetřujícím odborným lékařem a nutnost klinického sledování pacienta ze strany ošetřujícího odborného lékaře.

Karta pacienta:

- Upozornění, že kartu pacienta je třeba ukázat každému lékaři/pečovateli, který se podílí na pacientově léčbě, a že kartu pacienta mají pacienti u sebe nosit ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku Tysabri.
- Upozornění, že před zahájením léčby přípravkem Tysabri je třeba si pozorně přečíst příbalovou informaci a že léčbu přípravkem Tysabri nesmí pacienti zahájit, jestliže mají závažný problém s imunitním systémem.
- Upozornění, že během léčby přípravkem Tysabri pacienti nesmí dlouhodobě užívat žádné jiné léky na RS.
- Popis PML, možných příznaků a léčby PML.
- Pripomenutí, kde hlásit nežádoucí účinky.
- Údaje o pacientovi, ošetřujícím lékaři a datu, kdy byla zahájena léčba přípravkem Tysabri.

Formuláře o zahájení léčby a o pokračování v léčbě:

- Informace o PML a IRIS včetně rizika vzniku PML v průběhu léčby přípravkem Tysabri stratifikovaného na základě předchozí léčby imunosupresivními léčivy a infekce JCV.
- Potvrzení, že lékař prodiskutoval rizika PML a riziko IRIS v případě, že je léčba přerušena na základě podezření na výskyt PML, a potvrzení, že pacient chápe rizika PML a že obdržel výtisk formuláře o zahájení léčby a kartu pacienta.
- Údaje o pacientovi a jméno předepisujícího lékaře.
- Formulář o pokračování v léčbě musí obsahovat informace z formuláře o zahájení léčby a navíc i prohlášení, že se rizika PML zvyšují s prodlužující se délkou léčby a že léčba delší než 24 měsíců v sobě nese zvýšené riziko.

Formulář o ukončení léčby

- Informování pacienta, že výskyt PML byl hlášen až do 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Tysabri a že proto pacient musí u sebe nosit kartu pacienta i po ukončení léčby.

- Připomenutí příznaků PML a informace, kdy může být zapotřebí provést MR vyšetření.
- Hlášení nežádoucích účinků.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
natalizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička koncentrátu o objemu 15 ml obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg v ml). Po naředění obsahuje infuzní roztok cca 2,6 mg/ml natalizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok,
1 x 15 ml injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před infuzí nařed'te.

Po naředění neprotřepávejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/346/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
natalizumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před infuzí nařed'te. Po naředění neprotřepávejte.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

15 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
natalizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mg natalizumabu v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

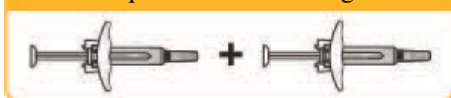
Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Aplikujte dvě 150mg injekční stříkačky.
Úplná dávka = 300 mg.



8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční stříkačky je možné uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po celkovou dobu až 24 hodin.

Zaznamenejte celkovou dobu uchovávání přípravku mimo chladničku.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/06/346/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ZÁSOBNÍK NA INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. JINÉ

Aplikujte dvě 150mg injekční stříkačky

Úplná dávka = 300 mg

Text, který má být uveden na odlepovací (peel-off) části:

2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tysabri 150 mg injekce
natalizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tysabri 300 mg koncentrát pro infuzní roztok natalizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Kromě této příbalové informace obdržíte kartu pacienta. Karta pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát dříve, než začnete přípravek Tysabri používat a rovněž i během léčby přípravkem Tysabri.

- Ponechte si příbalovou informaci a kartu pacienta pro případ, že si je budete potřebovat přečíst znovu. Ponechte si příbalovou informaci a kartu pacienta u sebe po celou dobu léčby a dále ještě šest měsíců po poslední dávce tohoto přípravku, protože nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po ukončení léčby.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Tysabri a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tysabri podán
3. Jak se přípravek Tysabri podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tysabri uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tysabri a k čemu se používá

Přípravek Tysabri se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS) a obsahuje léčivou látku natalizumab. Jedná se o monoklonální protilátku.

RS způsobuje v mozku zánět, který poškozuje nervové buňky. K zánětu dochází, pokud bílé krvinky mohou pronikat do mozku a míchy. Tento přípravek zabraňuje tomu, aby se bílé krvinky do mozku dostaly. Tím se snižuje poškození nervové soustavy způsobené RS.

Příznaky roztroušené sklerózy

Příznaky RS se u každého pacienta liší a u Vás se mohou projevit některé z nich nebo žádné.

Mohou zahrnovat: problémy s chůzí, necitlivost v obličeji, na ruku nebo nohu, problémy se zrakem, únavu, pocit ztráty rovnováhy nebo závratě, problémy s udržení moči a stolice, obtíže s přemýšlením a soustředěním, deprese, akutní či chronickou bolest, sexuální problémy, ztuhlost a svalové křeče.

Propuknutí příznaků se nazývá *relaps* (rovněž se označuje jako nové vzplanutí nebo záchvat). Když dojde k relapsu, mohou se příznaky rozvinout rychle během několika hodin, nebo pomalu během několika dnů. Příznaky budou poté obvykle postupně odeznívat (tomu se říká remise).

Jak může přípravek Tysabri pomoci

Ve studiích tento lék snižoval nárůst postižení způsobeného RS přibližně na polovinu a asi o dvě třetiny snížil četnost záchvatů RS. Ačkoli si v průběhu léčby tímto přípravkem možná žádného zlepšení nevšimnete, může přesto působit tak, aby zabraňoval zhoršování RS.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tysabri podán

Předtím, než zahájíte léčbu tímto přípravkem, je důležité, abyste se svým lékařem projednal(a) přínosy, které od této léčby můžete očekávat, a rizika, která jsou s ní spojena.

Přípravek Tysabri Vám nesmí být podán

- Jestliže jste **alergický(á)** na natalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže Vám **byla diagnostikována PML** (*progresivní multifokální leukoencefalopatie*). PML je méně častá infekce mozku.
- Jestliže máte závažný problém **s imunitním systémem**, může to být způsobené onemocněním (jako je například HIV) nebo některými léky, které užíváte nebo jste užíval(a) v minulosti (viz níže).
- Jestliže užíváte **léky, které ovlivňují Váš imunitní systém**, mezi něž patří určité jiné léky používané k léčbě RS. Tyto léky nelze souběžně používat s přípravkem Tysabri.
- Jestliže **máte nádorové onemocnění** (s výjimkou určitého typu nádorového onemocnění kůže nazývaného *bazocelulární karcinom*).

Upozornění a opatření

Se svým lékařem musíte prodiskutovat, jestli je pro Vás přípravek Tysabri tou nejvhodnější léčbou. Učiňte tak před zahájením léčby přípravkem Tysabri a také v případě, že je Vám přípravek Tysabri podáván již déle než dva roky.

Možná infekce mozku (PML)

U některých osob léčených tímto přípravkem (u méně než 1 osoby ze 100) se objevila méně častá infekce mozku, která se nazývá PML (*progresivní multifokální leukoencefalopatie*). PML může způsobit těžké postižení nebo úmrtí.

- Před zahájením léčby provede lékař u **všech pacientů vyšetření krve** na přítomnost infekce virem JC. Virus JC je běžný virus, který za normálních okolností nezpůsobuje onemocnění. PML je však spojena se zvýšením viru JC v mozku. Příčina tohoto zvýšení není u některých pacientů léčených přípravkem Tysabri jasná. Před léčbou a v průběhu léčby bude Váš lékař provádět krevní testy, aby zjistil, zda v krvi nemáte protilátky proti viru JC. Tyto protilátky jsou známkou toho, že jste byl(a) virem JC infikován(a).
- Váš lékař provede **vyšetření magnetickou rezonancí (MR)**, které bude opakováno v průběhu léčby, aby vyloučil PML.
- **Příznaky PML** mohou být podobné relapsu RS (viz bod 4. *Možné nežádoucí účinky*). PML se u Vás také může objevit až do šesti měsíců po ukončení léčby přípravkem Tysabri.

Pokud se domníváte, že se Vaše RS zhoršuje, nebo pokud si během léčby přípravkem Tysabri či až 6 měsíců po jejím ukončení všimnete jakýchkoliv nových příznaků, **co nejdříve to sdělte svému lékaři**.

- **Sdělte svému partnerovi nebo pečující osobě**, na co je třeba si dát pozor (viz také bod 4. *Možné nežádoucí účinky*). Mohou se vyskytnout příznaky, které si sám(sama) těžko uvědomíte, jako jsou změny nálady nebo chování, zmatenost, potíže s řečí nebo komunikací. Pokud se u Vás cokoli z výše uvedeného objeví, **může být zapotřebí dalších vyšetření**. Na příznaky dávejte pozor i v průběhu 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Tysabri.

- Mějte stále u sebe kartu pacienta, kterou Vám předal Váš lékař. Obsahuje výše uvedené informace. Ukažte ji svému partnerovi nebo pečující osobě.

Riziko rozvoje PML spojené s přípravkem Tysabri **zvyšují tři faktory**. Pokud se u Vás objeví dva či více z těchto rizikových faktorů, riziko se dále zvyšuje:

- **Pokud máte protilátky proti viru JC** v krvi. Jsou známkou toho, že se virus ve Vašem těle vyskytuje. Před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Tysabri podstoupíte příslušná vyšetření.
- Pokud jste přípravkem Tysabri **lěčen(a) dlouhou dobu**, zejména pokud je to déle než dva roky.
- **Pokud jste užíval(a) léky zvané *imunosupresiva***, které snižují činnost imunitního systému.

Další onemocnění zvané JCV GCN (*JCV neuronopatie granulárních buněk*) je rovněž způsobeno virem JC a vyskytlo se u některých pacientů léčených přípravkem Tysabri. Příznaky onemocnění JCV GCN jsou podobné příznakům PML.

Jestliže je u Vás riziko PML nižší, Váš lékař může vyšetření provádět opakovaně, aby zkontroloval, zda:

- stále v krvi nemáte protilátky proti viru JC,
- stále máte v krvi nízkou úroveň protilátek proti viru JC, jestliže jste byl(a) léčen(a) po dobu delší jak dva roky.

Když se PML objeví

PML je možné léčit a podávání přípravku Tysabri bude zastaveno. U některých osob se však může po odstraňování přípravku Tysabri z těla objevit reakce. Tato reakce (známá jako IRIS nebo imunorestituční zánětlivý syndrom) může vést ke zhoršení Vašeho stavu včetně zhoršení funkce mozku.

Všímejte si jiných infekcí

Kromě PML se mohou také objevit jiné závažné infekce způsobené virem, bakteriemi a jinými příčinami.

Pokud se domníváte, že máte infekci, **neprodleně to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře** (viz také bod 4. *Možné nežádoucí účinky*).

Změny krevních destiček

Natalizumab může v krvi snižovat počet krevních destiček, které zajišťují srážení krve. To může mít za následek stav zvaný trombocytopenie (viz bod 4), při kterém se krev nemusí srážet dostatečně rychle, aby se zastavilo krvácení. To může vést k tvorbě podlitin a také k dalším závažnějším potížím, jako je nadměrné krvácení. Pokud se u Vás z nejasné příčiny tvoří podlitiny, červené nebo fialové tečky na kůži (zvané petechie), dojde ke krvácení z kůže po rýznutí, které se nezastaví nebo krev stále prosakuje, k déletrvajícimu krvácení z dásní nebo z nosu, máte krev v moči nebo ve stolici nebo krvácení do očních spojivek, musíte o tom okamžitě informovat svého lékaře.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tysabri

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Tento léčivý přípravek Vám **nesmí** být podán, pokud v současné době užíváte přípravky ovlivňující **imunitní systém**, mezi něž patří některé jiné přípravky používané k léčbě RS.
- Je možné, že tento lék Vám nebude moci být podán, pokud jste **dříve** dostával(a) léky, které ovlivňují Váš imunitní systém.

Těhotenství a kojení

- **Pokud jste těhotná, tento přípravek nepoužívejte** bez toho, že byste se poradila se svým lékařem. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, oznamte to ihned svému lékaři.
- **Během podávání přípravku Tysabri nekojte.** Poradte se se svým lékařem o tom, zda se máte rozhodnout pro ukončení kojení nebo pro ukončení podávání přípravku.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Váš lékař zváží rizika pro dítě a přínosy pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Velmi častým nežádoucím účinkem jsou závratě. Pokud máte závratě, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Tysabri obsahuje sodík

Jedna injekční lahvička tohoto přípravku obsahuje 2,3 mmol (neboli 52 mg) sodíku. Po naředění k použití obsahuje tento léčivý přípravek 17,7 mmol (neboli 406 mg) sodíku v 1 dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Tysabri podává

Intravenózní infuzi přípravku Tysabri Vám podá lékař se zkušenostmi s léčbou RS. Lékař Vás může převést z jiného léku na léčbu RS přímo na přípravek Tysabri, pokud u Vás nezjistí žádné problémy způsobené předchozí léčbou.

- Lékař Vám provede **krevní testy** na zjištění protilátek proti viru JC a jiných možných problémů.
- Lékař Vám provede **vyšetření MR**, které bude v průběhu léčby opakováno.
- **Při přechodu z některých léků na léčbu RS** Vám může lékař doporučit určitou dobu počkat, až se většina předchozího léku z těla vyloučí.
- Doporučená dávka přípravku pro dospělé je 300 mg jednou za 4 týdny.
- Předtím, než Vám bude přípravek Tysabri podán, se musí naředit. Podává se do žíly infuzí, obvykle do paže. Infuze trvá přibližně 1 hodinu.
- Informace pro lékaře a zdravotnické pracovníky o tom, jak připravovat a podávat přípravek Tysabri, jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tysabri

Pravidelné podávání dávky přípravku Tysabri je důležité, zejména během několika prvních měsíců léčby. Je důležité pokračovat v podávání tohoto léčivého přípravku, dokud budete Vy i lékař přesvědčeni, že Vám to pomáhá. Je to proto, že u pacientů, kteří dostali jednu či dvě dávky přípravku Tysabri a poté léčbu na tři nebo více měsíců přerušili, byla daleko vyšší pravděpodobnost vzniku alergické reakce po opětovném zahájení léčby.

Kontrola alergických reakcí

Několik pacientů mělo na tento přípravek alergickou reakci. Váš lékař může zkontrolovat, zda se během podávání infuze a 1 hodinu po infuzi neobjeví alergické reakce. Viz také bod 4. *Možné nežádoucí účinky*.

Jestliže dávku přípravku Tysabri vynecháte

Jestliže vynecháte svou obvyklou dávku přípravku Tysabri, dohodněte se se svým lékařem, aby Vám byla vynechaná dávka podána co nejdříve. Pak můžete pokračovat v léčbě podáváním přípravku Tysabri každé 4 týdny.

Bude přípravek Tysabri účinkovat vždy?

U několika pacientů, kterým je přípravek Tysabri podáván, může přirozená obranyschopnost těla postupem času zabránit správnému působení přípravku, protože si tělo vytvoří protilátky proti léku. Váš lékař může na základě krevních testů rozhodnout, zda tento přípravek u Vás účinkuje správně, a v případě potřeby léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se přípravku Tysabri, zeptejte se svého lékaře. Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících příznaků, **neprodleně informujte svého lékaře či zdravotní sestru**.

Známky infekce mozku

- změny osobnosti a chování, jako je zmatenost, delirium či ztráta vědomí,
- záchvaty (křeče),
- bolest hlavy,
- pocit na zvracení / zvracení,
- ztuhnutí šíje,
- extrémní citlivost na ostré světlo,
- horečka,
- vyrážka (kdekoliv po těle).

Tyto příznaky mohou být způsobeny infekcí mozku (*encefalitidou nebo PML*) nebo mozkových blan (*meningitidou*).

Známky jiných závažných infekcí

- horečka neznámého původu,
- silný průjem,
- dušnost,
- dlouhotrvající závrať,
- bolest hlavy,
- pokles tělesné hmotnosti,

- skleslost,
- poruchy zraku,
- bolest nebo zarudnutí oka (očí).

Známky alergické reakce

- svědivá vyrážka (kopřivka),
- otok obličeje, rtů nebo jazyka,
- obtíže s dýcháním,
- bolest nebo tíže na hrudníku,
- zvýšení nebo snížení krevního tlaku (zjistí to Váš lékař nebo zdravotní sestra, pokud Vám sledují krevní tlak).

Tyto známky se s nejvyšší pravděpodobností objeví v průběhu podávání infuze nebo krátce po podání.

Známky možných problémů s játry

- žloutnutí kůže nebo očního bělma,
- neobvykle tmavá moč,
- abnormální výsledky jaterních testů.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků nebo pokud se domníváte, že máte infekci, **neprodleně se obraťte na lékaře nebo zdravotní sestru. Ukažte kartu pacienta** a tuto příbalovou informaci každému lékaři nebo zdravotní sestře, kteří se podílí na Vaší léčbě, nejen svému neurologovi.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- infekce močových cest,
- bolest v krku a výtok z nosu nebo ucpaný nos,
- bolest hlavy,
- závrať,
- pocit na zvracení (*nauzea*),
- bolest kloubů,
- únava,
- závrať, pocit na zvracení (*nauzea*), svědění a zimnice v průběhu podávání infuze nebo krátce po podání.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- anemie (snížení počtu červených krvinek, což může způsobit zblednutí kůže, dušnost nebo pocit nedostatku energie),
- alergie (*přecitlivělost*),
- třes,
- svědivá vyrážka (*kopřivka*),
- nevolnost (*zvracení*),
- horečka,
- potíže s dýcháním (*dušnost*),
- zarudnutí obličeje nebo těla,
- herpetické infekce,
- nepříjemný pocit v okolí místa podání infuze. Může se objevit pohmoždění, zarudnutí, bolest, svědění nebo otok.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- závažná alergie (*anafylaktická reakce*),
- progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML),
- zánětlivá porucha po ukončení podávání léčivého přípravku,
- otok obličeje,

- zvýšení počtu bílých krvinek (*eozinofilie*),
- snížení počtu krevních destiček,
- snadná tvorba podlitin (purpura).

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- herpetická infekce oka,
- těžká anémie (snížení počtu červených krvinek, což může způsobit zblednutí kůže, dušnost a pocit nedostatku energie),
- závažný otok pod kůží,
- vysoké hladiny bilirubinu v krvi (*hyperbilirubinemie*), které mohou způsobit příznaky jako zežloutnutí očí nebo kůže, horečku nebo únavu.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- neobvyklé infekce (takzvané „*oportunní infekce*“),
- poškození jater.

Jestliže se domníváte, že máte infekci, **ihned se obraťte na svého lékaře.**

Tyto informace rovněž naleznete v kartě pacienta, kterou jste obdržel(a) od Vašeho lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tysabri uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička:

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok:

Po naředění se doporučuje přípravek neprodleně použít. Pokud se naředěný roztok nepoužije okamžitě, musí se uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C a infuze musí být podána do 24 hodin od naředění.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete částic v roztoku nebo změněné barvy roztoku v injekční lahvičce.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tysabri obsahuje

Léčivou látkou je natalizumab. Jedna 15ml injekční lahvička koncentráту obsahuje 300 mg natalizumabu (20 mg v 1 ml). Po naředění obsahuje infuzní roztok přibližně 2,6 mg natalizumabu v 1 ml.

Dalšími složkami jsou:
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,
chlorid sodný (viz bod 2 „Přípravek Tysabri obsahuje sodík“),
polysorbát 80 (E 433),
voda pro injekci.

Jak přípravek Tysabri vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tysabri je čirá, bezbarvá až slabě zakalená kapalina.
Jedna krabička obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. Před naředěním a podáním zkontrolujte, zda injekční lahvička s přípravkem Tysabri neobsahuje částice. Jestliže jsou v injekční lahvičce přítomné částice a/nebo kapalina není bezbarvá, čirá až slabě opalizující, nesmí se injekční lahvička použít.
2. Při přípravě roztoku přípravku použijte aseptický postup. Z injekční lahvičky odstraňte odnímatelné víčko. Injekční jehlu zasuněte do injekční lahvičky středem pryžové zátky a odsajte 15 ml koncentráту pro infuzní roztok.
3. Přidejte 15 ml koncentráту pro infuzní roztok ke 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Opatrně injekční lahvičku s roztokem obraťte, aby se roztok úplně promíchal. Neprotřepávejte.
4. Přípravek Tysabri nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.
5. Před podáním naředěný léčivý přípravek vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice či zda nezměnil barvu. Nepoužívejte jej, jestliže změnil barvu nebo jsou-li v něm viditelné cizí částice.
6. Naředěný léčivý přípravek se má podat co nejdříve, a to nejdéle do 24 hodin od naředění. Jestliže se naředěný léčivý přípravek uchovává při 2 °C až 8 °C (chraňte před mrazem), nechte roztok před podáním infuze temperovat při pokojové teplotě.

7. Naředěný roztok se musí podat intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí přibližně 2 ml za minutu.
8. Po dokončení infuze propláchněte intravenózní vstup injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
9. Každá injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.
10. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku (Tysabri) a číslo šarže.
11. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními Požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce natalizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Kromě této příbalové informace obdržíte kartu pacienta. Karta pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát dříve, než začnete přípravek Tysabri používat a rovněž i během léčby přípravkem Tysabri.

- Ponechte si příbalovou informaci a kartu pacienta pro případ, že si je budete potřebovat přečíst znovu. Ponechte si příbalovou informaci a kartu pacienta u sebe po celou dobu léčby a dále ještě šest měsíců po poslední dávce tohoto přípravku, protože nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po ukončení léčby.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Tysabri a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tysabri podán
3. Jak se přípravek Tysabri podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tysabri uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tysabri a k čemu se používá

Přípravek Tysabri se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS) a obsahuje léčivou látku natalizumab. Jedná se o *monoklonální protilátku*.

RS způsobuje v mozku zánět, který poškozuje nervové buňky. K zánětu dochází, pokud bílé krvinky mohou pronikat do mozku a míchy. Tento přípravek zabraňuje tomu, aby se bílé krvinky do mozku dostaly. Tím se snižuje poškození nervové soustavy způsobené RS.

Příznaky roztroušené sklerózy

Příznaky RS se u každého pacienta liší a u Vás se mohou projevit některé z nich nebo žádné.

Mohou zahrnovat: problémy s chůzí, necitlivost v obličeji, na ruku nebo nohu, problémy se zrakem, únavu, pocit ztráty rovnováhy nebo závratě, problémy s udržení moči a stolice, obtíže s přemýšlením a soustředěním, deprese, akutní či chronickou bolest, sexuální problémy, ztuhlost a svalové křeče.

Propuknutí příznaků se nazývá *relaps* (rovněž se označuje jako nové vzplanutí nebo záchvat). Když dojde k relapsu, mohou se příznaky rozvinout rychle během několika hodin, nebo pomalu během několika dnů. Příznaky budou poté obvykle postupně odeznívat (tomu se říká *remise*).

Jak může přípravek Tysabri pomoci

Ve studiích tento lék snižoval nárůst postižení způsobeného RS přibližně na polovinu a asi o dvě třetiny snížil četnost záchvatů RS. Ačkoli si v průběhu léčby tímto přípravkem možná žádného zlepšení nevšimnete, může přesto působit tak, aby zabraňoval zhoršování RS.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tysabri podán

Předtím, než zahájíte léčbu tímto přípravkem, je důležité, abyste se svým lékařem projednal(a) přínosy, které od této léčby můžete očekávat, a rizika, která jsou s ní spojena.

Přípravek Tysabri Vám nesmí být podán

- Jestliže jste **alergický(á)** na natalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže Vám **byla diagnostikována PML** (*progresivní multifokální leukoencefalopatie*). PML je méně častá infekce mozku.
- Jestliže máte závažný problém s **imunitním systémem**, může to být způsobené onemocněním (jako je například HIV) nebo některými léky, které užíváte nebo jste užíval(a) v minulosti (viz níže).
- Jestliže užíváte **léky, které ovlivňují Váš imunitní systém**, mezi něž patří určité jiné léky používané k léčbě RS. Tyto léky nelze souběžně používat s přípravkem Tysabri.
- Jestliže **máte nádorové onemocnění** (s výjimkou určitého typu nádorového onemocnění kůže nazývaného *bazocelulární karcinom*).

Upozornění a opatření

Se svým lékařem musíte prodiskutovat, jestli je pro Vás přípravek Tysabri tou nejvhodnější léčbou. Učiňte tak před zahájením léčby tímto přípravkem a také v případě, že je Vám tento přípravek podáván již déle než dva roky.

Možná infekce mozku (PML)

U některých osob léčených tímto přípravkem (u méně než 1 osoby ze 100) se objevila méně častá infekce mozku, která se nazývá PML (*progresivní multifokální leukoencefalopatie*). PML může způsobit těžké postižení nebo úmrtí.

- Před zahájením léčby provede lékař u **všech pacientů vyšetření krve** na přítomnost infekce virem JC. Virus JC je běžný virus, který za normálních okolností nezpůsobuje onemocnění. PML je však spojena se zvýšením viru JC v mozku. Příčina tohoto zvýšení není u některých pacientů léčených přípravkem Tysabri jasná. Před léčbou a v průběhu léčby bude Váš lékař provádět krevní testy, aby zjistil, zda v krvi nemáte protilátky proti viru JC. Tyto protilátky jsou známkou toho, že jste byl(a) virem JC infikován(a).
- Váš lékař provede **vyšetření magnetickou rezonancí (MR)**, které bude opakováno v průběhu léčby, aby vyloučil PML.
- **Příznaky PML** mohou být podobné relapsu RS (viz bod 4. *Možné nežádoucí účinky*). PML se u Vás také může objevit až do šesti měsíců po ukončení léčby přípravkem Tysabri.

Pokud se domníváte, že se Vaše RS zhoršuje, nebo pokud si během léčby přípravkem Tysabri či až 6 měsíců po jejím ukončení všimnete jakýchkoliv nových příznaků, **co nejdříve to sdělte svému lékaři**.

- **Sdělte svému partnerovi nebo pečující osobě**, na co je třeba si dát pozor (viz také bod 4. *Možné nežádoucí účinky*). Mohou se vyskytnout příznaky, které si sám(sama) těžko uvědomíte, jako jsou změny nálady nebo chování, zmatenost, potíže s řečí nebo komunikací. Pokud se u Vás cokoli z výše uvedeného objeví, **může být zapotřebí dalších vyšetření**. Na příznaky dávejte pozor i v průběhu 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Tysabri.

- Mějte stále u sebe kartu pacienta, kterou Vám předal Váš lékař. Obsahuje výše uvedené informace. Ukažte ji svému partnerovi nebo pečující osobě.

Riziko rozvoje PML spojené s přípravkem Tysabri **zvyšují tři faktory**. Pokud se u Vás objeví dva či více z těchto rizikových faktorů, riziko se dále zvyšuje:

- **Pokud máte protilátky proti viru JC** v krvi. Jsou známkou toho, že se virus ve Vašem těle vyskytuje. Před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Tysabri podstoupíte příslušná vyšetření.
- Pokud jste přípravkem Tysabri **lěčen(a) dlouhou dobu**, zejména pokud je to déle než dva roky.
- **Pokud jste užíval(a) léky zvané *imunosupresiva***, které snižují činnost imunitního systému.

Další onemocnění zvané JCV GCN (*JCV neuronopatie granulárních buněk*) je rovněž způsobeno virem JC a vyskytlo se u některých pacientů léčených tímto přípravkem. Příznaky onemocnění JCV GCN jsou podobné příznakům PML.

Jestliže je u Vás riziko PML nižší, Váš lékař může vyšetření provádět opakovaně, aby zkontroloval, zda:

- stále v krvi nemáte protilátky proti viru JC,
- stále máte v krvi nízkou úroveň protilátek proti viru JC, jestliže jste byl(a) léčen(a) po dobu delší jak dva roky.

Když se PML objeví

PML je možné léčit a podávání přípravku Tysabri bude zastaveno. U některých osob se však může po odstraňování přípravku Tysabri z těla **objevit reakce**. Tato reakce (známá jako **IRIS** nebo *imunorestituční zánětlivý syndrom*) může vést ke zhoršení Vašeho stavu včetně zhoršení funkce mozku.

Všímejte si jiných infekcí

Kromě PML se mohou také objevit jiné závažné infekce způsobené virem, bakteriemi a jinými příčinami.

Pokud se domníváte, že máte infekci, **neprodleně to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře** (viz také bod 4. *Možné nežádoucí účinky*).

Změny krevních destiček

Natalizumab může v krvi snižovat počet krevních destiček, které zajišťují srážení krve. To může mít za následek stav zvaný trombocytopenie (viz bod 4), při kterém se krev nemusí srážet dostatečně rychle, aby se zastavilo krvácení. To může vést k tvorbě podlitin a také k dalším závažnějším potížím, jako je nadměrné krvácení. Pokud se u Vás z nejasné příčiny tvoří podlitiny, červené nebo fialové tečky na kůži (zvané petechie), dojde ke krvácení z kůže po rýznutí, které se nezastaví nebo krev stále prosakuje, k déletrvajícimu krvácení z dásní nebo z nosu, máte krev v moči nebo ve stolici nebo krvácení do očních spojivek, musíte o tom okamžitě informovat svého lékaře.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tysabri

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- **Tento léčivý přípravek Vám nesmí být podán**, pokud v současné době užíváte přípravky ovlivňující **imunitní systém**, mezi něž patří některé jiné přípravky používané k léčbě RS.
- Je možné, že tento lék Vám nebude moci být podán, pokud jste **dříve** dostával(a) léky, které ovlivňují Váš imunitní systém.

Těhotenství a kojení

- **Pokud jste těhotná, tento přípravek nepoužívejte** bez toho, že byste se poradila se svým lékařem. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, oznamte to ihned svému lékaři.
- **Během podávání přípravku Tysabri nekojte.** Poradte se se svým lékařem o tom, zda se máte rozhodnout pro ukončení kojení nebo pro ukončení podávání přípravku.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Váš lékař zváží rizika pro dítě a přínosy pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Velmi častým nežádoucím účinkem jsou závratě. Pokud máte závratě, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Tysabri obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 300mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Tysabri podává

Injekce přípravku Tysabri Vám předepíše lékař se zkušenostmi s léčbou RS. Lékař Vás může převést z jiného léku na léčbu RS přímo na přípravek Tysabri, pokud u Vás nezjistí žádné problémy způsobené předchozí léčbou. Injekce přípravku Tysabri Vám bude podávat zdravotnický pracovník.

- Lékař Vám provede **krevní testy** na zjištění protilátek proti viru JC a jiných možných problémů.
- Lékař Vám provede **vyšetření MR**, které bude v průběhu léčby opakováno.
- **Při přechodu z některých léků na léčbu RS** Vám může lékař doporučit určitou dobu počkat, až se většina předchozího léku z těla vyloučí.
- Pokud to Váš zdravotní stav dovolí, lékař s Vámi může prodiskutovat možnost podávání injekcí mimo klinické pracoviště (např. doma).
- Doporučená dávka přípravku pro dospělé je 300 mg jednou za 4 týdny.
- Každá dávka se podává ve formě **dvou injekcí** pod kůži, a to do oblasti stehna, břicha nebo zadní části paže. Trvá to až 30 minut.
- Informace pro lékaře a zdravotnické pracovníky o tom, jak připravovat a podávat přípravek Tysabri, jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tysabri

Pravidelné podávání dávky přípravku Tysabri je důležité, zejména během několika prvních měsíců léčby. Je důležité pokračovat v podávání tohoto léčivého přípravku, dokud budete Vy i lékař přesvědčeni, že Vám to pomáhá. Je to proto, že u pacientů, kteří dostali jednu či dvě dávky přípravku Tysabri a poté léčbu na tři nebo více měsíců přerušili, byla daleko vyšší pravděpodobnost vzniku alergické reakce po opětovném zahájení léčby.

Kontrola alergických reakcí

Několik pacientů mělo na tento přípravek alergickou reakci. Váš lékař může zkontrolovat, zda se během podávání injekcí a 1 hodinu po podání neobjeví alergické reakce. Viz také bod 4. *Možné nežádoucí účinky*.

Jestliže dávku přípravku Tysabri vynecháte

Jestliže vynecháte svou obvyklou dávku přípravku Tysabri, dohodněte se se svým lékařem, aby Vám byla vynechaná dávka podána co nejdříve. Pak můžete pokračovat v léčbě podáváním přípravku Tysabri každé 4 týdny.

Bude přípravek Tysabri účinkovat vždy?

U několika pacientů, kterým je přípravek Tysabri podáván, může přirozená obranyschopnost těla postupem času zabránit správnému působení přípravku, protože si tělo vytvoří protilátky proti léku. Váš lékař může na základě krevních testů rozhodnout, zda tento přípravek u Vás účinkuje správně, a v případě potřeby léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se přípravku Tysabri, zeptejte se svého lékaře. Vždy používejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Podání pod kůži (subkutánní podání) se na štítku injekční stříkačky zkracuje jako s.c.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících příznaků, **neprodleně informujte svého lékaře či zdravotní sestru.**

Známky infekce mozku

- změny osobnosti a chování, jako je zmatenost, delirium či ztráta vědomí,
- záchvaty (křeče),
- bolest hlavy,
- pocit na zvracení / zvracení,
- ztuhnutí šíje,
- extrémní citlivost na ostré světlo,
- horečka,
- vyrážka (kdekoli po těle).

Tyto příznaky mohou být způsobeny infekcí mozku (*encefalitidou* nebo *PML*) nebo mozkových blan (*meningitidou*).

Známky jiných závažných infekcí

- horečka neznámého původu,
- silný průjem,
- dušnost,
- dlouhotrvající závrať,

- bolest hlavy,
- pokles tělesné hmotnosti,
- skleslost,
- poruchy zraku,
- bolest nebo zarudnutí oka (očí).

Známky alergické reakce

- svědivá vyrážka (kopřivka),
- otok obličeje, rtů nebo jazyka,
- obtíže s dýcháním,
- bolest nebo tíže na hrudníku,
- zvýšení nebo snížení krevního tlaku (zjistí to Váš lékař nebo zdravotní sestra, pokud Vám sledují krevní tlak).

Tyto známky se s nejvyšší pravděpodobností objeví v průběhu podávání injekcí nebo krátce po podání.

Známky možných problémů s játry

- žloutnutí kůže nebo očního bělma,
- neobvykle tmavá moč,
- abnormální výsledky jaterních testů.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků nebo pokud se domníváte, že máte infekci, **neprodleně se obraťte na lékaře nebo zdravotní sestru. Ukažte kartu pacienta a tuto příbalovou informaci každému lékaři nebo zdravotní sestře, kteří se podílí na Vaší léčbě, nejen svému neurologovi.**

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- infekce močových cest,
- bolest v krku a výtok z nosu nebo ucpaný nos,
- bolest hlavy,
- závrať,
- pocit na zvracení (*nauzea*),
- bolest kloubů,
- únava.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- anemie (snížení počtu červených krvinek, což může způsobit zblednutí kůže, dušnost nebo pocit nedostatku energie),
- alergie (*přecitlivělost*),
- třes,
- svědivá vyrážka (*kopřivka*),
- nevolnost (*zvracení*),
- horečka,
- potíže s dýcháním (*dušnost*),
- zarudnutí obličeje nebo těla,
- herpetické infekce,
- nepříjemný pocit v okolí místa injekce. Může se objevit bolest, pohmoždění, zarudnutí, svědění nebo otok.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- závažná alergie (*anafylaktická reakce*),
- progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML),
- zánětlivá porucha po ukončení podávání léčivého přípravku,
- otok obličeje,
- zvýšení počtu bílých krvinek (*eozinofilie*),
- snížení počtu krevních destiček,
- snadná tvorba podlitin (purpura).

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- herpetická infekce oka,
- těžká anemie (snížení počtu červených krvinek, což může způsobit zblednutí kůže, dušnost a pocit nedostatku energie),
- závažný otok pod kůží,
- vysoké hladiny bilirubinu v krvi (*hyperbilirubinemie*), které mohou způsobit příznaky jako zežloutnutí očí nebo kůže, horečku nebo únavu.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- neobvyklé infekce mozku a očí,
- poškození jater.

Jestliže se domníváte, že máte infekci, **ihned se obraťte na svého lékaře.**

Tyto informace rovněž naleznete v kartě pacienta, kterou jste obdržel(a) od Vašeho lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tysabri uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

Předplněné injekční stříkačky je možné uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po celkovou dobu maximálně 24 hodin, včetně doby potřebné pro dosažení pokojové teploty před podáním. Injekční stříkačky je možné vrátit zpět do chladničky a použít před uplynutím doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce. Datum a čas vyjmutí balení z chladničky musí být zaznamenány na krabičce. Zlikvidujte injekční stříkačky, pokud jsou ponechány mimo chladničku déle než 24 hodin. K zahřátí předplněných injekčních stříkaček nepoužívejte vnější zdroje tepla, jako je horká voda.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete částic v roztoku nebo změněné barvy roztoku v injekční stříkačce.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tysabri obsahuje

Léčivou látkou je natalizumab.

Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mg natalizumabu.

Dalšími složkami jsou:

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,

heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,

chlorid sodný (viz bod 2 „Přípravek Tysabri obsahuje sodík“),

polysorbát 80 (E 433),

voda pro injekci.

Jak přípravek Tysabri vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tysabri je bezbarvá až slabě žlutá, slabě opalizující až opalizující kapalina.

Jedna krabička obsahuje dvě injekční stříkačky.

Přípravek Tysabri je dodáván v baleních obsahujících 2 předplněné injekční stříkačky.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

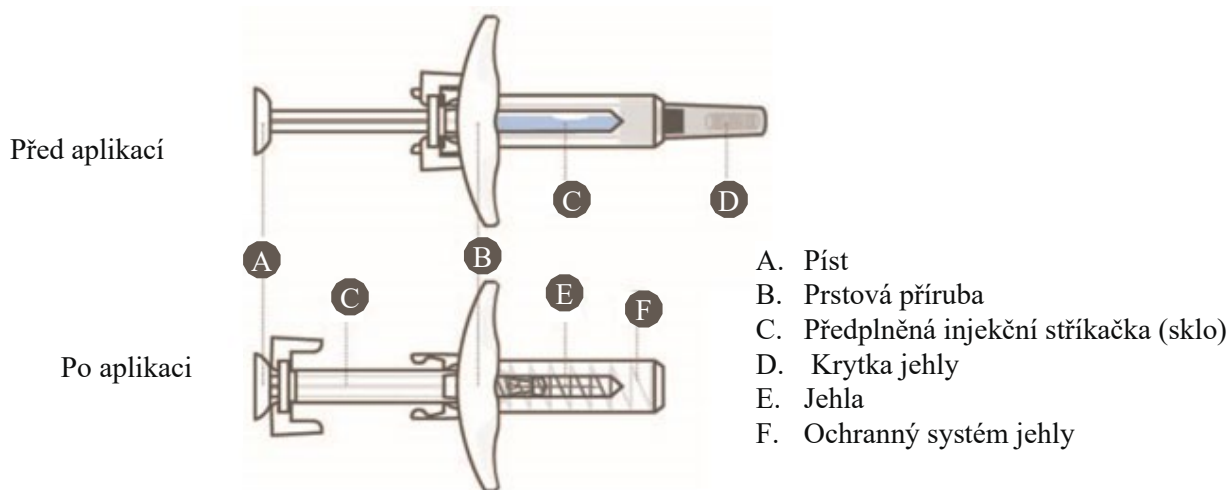
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před podáním subkutánní injekce přípravku Tysabri mimo klinické pracoviště (OCS), např. doma, musí zdravotnický pracovník pro každého pacienta před každým podáním vyplnit Kontrolní seznam pro podání přípravku mimo klinické pracoviště (OCS), aby se ověřilo, že injekce může být podána.

Doporučenou dávku 300 mg je třeba podat pomocí dvou 150mg předplněných injekčních stříkaček, viz bod 3 níže.

Pokyny pro aplikaci

Předplněná injekční stříkačka má ochranný systém jehly, který se automaticky aktivuje při úplném stlačení pístu. Jakmile píst pustíte, ochranný systém jehly odkrytou jehlu zakryje.



1. Vyjměte z chladničky balení s dávkami a před podáním injekcí nechte temperovat při pokojové teplotě (až do 30 °C). Doporučená doba zahřívání je 30 minut.

Na krabičku se musí zaznamenat datum a čas vyjmutí balení s dávkami z chladničky.

- K zahřátí předplněných injekčních stříkaček **nepoužívejte vnější zdroje tepla**, jako je například horká voda.
 - Jehly se nikdy **nedotýkejte**. Sejmoutou krytku nikdy na jehlu znovu **nenasazujte**. Zabrání se tak nechtěnému poranění jehlou.
2. **Vyjměte obě injekční stříkačky** z obalu. Zkontrolujte, zda léčivo v každé předplněné injekční stříkačce je bezbarvý až slabě žlutý, slabě opalizující až opalizující roztok, v němž nejsou žádné viditelné částice. V okénku můžete vidět vzduchové bubliny. To je normální a dávka tím nebude ovlivněna.
- **Zkontrolujte obě** předplněné injekční stříkačky. Nepoužívejte předplněné injekční stříkačky, pokud:
 - uplynula doba použitelnosti vyznačená na štítku injekční stříkačky (EXP),
 - nebo**
 - byly uchovávány při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu delší než 24 hodin,
 - barva nebo čírost roztoku neodpovídá výše uvedenému popisu nebo pokud roztok obsahuje plovoucí částice,
 - vykazují známky poškození (praskliny, úlomky atd.).
 - Pokud si čehokoli z výše uvedeného všimnete, **neprodleně** se obraťte na svou lékárnu.
3. Úplná dávka odpovídá dvěma injekčním stříkačkám podaným po sobě během 30 minut.

Aplikujte dvě 150mg injekční stříkačky.
Úplná dávka = 300 mg.

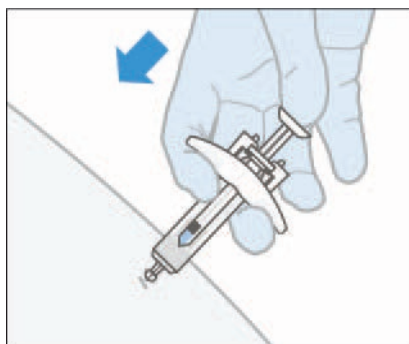


4. Použijte aseptický postup (čistotu a sterilitu) a rovnou pracovní plochu během podávání injekcí.

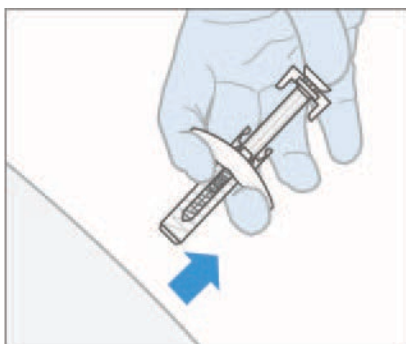
5. Zvolte první místo podání subkutánní injekce na stehnu, břichu nebo na zadní straně horní části paže.



- Injekci **nepodávejte** do místa na těle, kde je kůže podrážděná, zarudlá, pohmožděná, zanícená či jakýmkoli způsobem zjizvená.
6. Aplikujte první injekci.
- Zvolte místo pro podání injekce a otřete kůži ubrouskem napuštěným alkoholem.
 - Před podáním injekce nechte zvolené místo pro podání injekce samovolně oschnout.
 - Před podáním injekce se tohoto místa již **nedotýkejte**, ani na něj **nefoukejte**.
 - Sejměte krytku jehly.
 - Palcem a ukazováčkem jemně stiskněte kůži v okolí očištěného místa pro podání injekce tak, aby vznikla kožní řasa.
 - Předplněnou injekční stříkačku držte pod úhlem 45° až 90° k místu podání injekce. Jehlu rychle vpíchněte přímo do vytvořené kožní řasy. Do kůže musí proniknout celá jehla.
7. Pomalu jedním plynulým pohybem stlačujte píst, dokud se injekční stříkačka zcela nevyprázdní. Píst nevytahujte zpět.



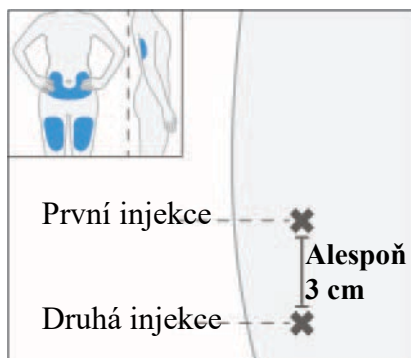
8. Před vyjmutím injekční stříkačky zkontrolujte, že je zcela prázdná. Pokud spatříte krev, v místě injekce přitlačte vatový tampon nebo gázu. Kůži po podání injekce neotírejte. Při vyjímání injekční stříkačky z místa podání injekce pusťte píst, ZATÍMCO budete jehlu vytahovat přímo ven. Jakmile píst pustíte, ochranný systém jehly odkrytou jehlu zakryje.



9. Injekce podávejte jednu po druhé bez významnější prodlevy. Pokud druhou injekci nelze podat bezprostředně po první injekci, nesmí být druhá injekce podána déle než za 30 minut po první injekci. Druhou injekci je třeba podat alespoň 3 cm od místa podání první injekce.

Pacienty je třeba v **průběhu podávání subkutánních injekcí a až 1 hodinu po podání sledovat** pro případný výskyt známek a příznaků reakcí na injekci, mezi něž patří hypersenzitivita. **Po prvních 6 dávkách přípravku Tysabri**, nezávisle na způsobu podání, je třeba pacienty po aplikaci subkutánní injekce sledovat dle klinického úsudku.

Pokud zpozorujete jakékoli známky či příznaky odpovídající alergické reakci, okamžitě podávání injekce ukončete [viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.4].



10. Použité injekční stříkačky zlikvidujte v souladu s místními požadavky.